Aus dem Institut für Toxikologie und Pharmakologie der Universität Würzburg

Vorstand: Professor Dr. med. D. Henschler

LANGZEITCARCINOGENITÄTSSTUDIE VON TRICHLORÄTHYLEN MIT UND OHNE STABILISATOREN AN DER MAUS

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Henno M. Elsässer

aus Füssen/Allg.

Würzburg, den 20.Nov.1981

Aus dem Institut für Toxikologie und Pharmakologie der Universität Würzburg

Vorstand: Professor Dr. med. D. Henschler

LANGZEITCARCINOGENITÄTSSTUDIE VON TRICHLORÄTHYLEN MIT UND OHNE STABILISATOREN AN DER MAUS

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Henno M. Elsässer

aus Füssen/Allg.

Würzburg, den 20.Nov.1981

Referent:	Professor Dr. med. D. Henschler
Korreferent:	Professor Dr. med. W. Romen
Dekan:	Professor Dr. med. K.-A. Bushe

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Dezember 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität Würzburg

MEINER LIEBEN FRAU RENATE

MEINEN KINDERN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0063

INHALTSVERZEICHNIS

			Seite
A	Einleitung		1
	1	Produktion und Verwendung	1
	2	Pharmakokinetik und Metabolismus	4
	3	Akute und chronische Toxizität	7
B	Problemstellung		10
	1	Mutagenität und Carcinogenität von Trichloräthylen	10
	2	Verunreinigungen im TRI als potentielle Carcinogene	11
C	Versuchsansatz und Versuchsdurchführung		12
	1	Material und Methoden	12
		a) Versuchstiere und Haltung	12
		b) Versuchsdurchführung	14
		c) Reinheit und analytische Kontrolle der Testsubstanzen	14
		d) Tierbeobachtung	15
	2	Sektion, pathologische Aufarbeitung und Begutachtung	16
	3	a) Datenverarbeitung	16
		b) Statistische Auswertung	17
D	Ergebnisse		18
	1	Körpergewichte	18
	2	Tierbeobachtung	19
	3	Überleben	19
	4	Morphologische Befunde	27
	5	Statistische Ergebnisse	41
E	Diskussion		46
F	Zusammenfassung		51
	Literaturverzeichnis		I-XIV

A EINLEITUNG

1 PRODUKTION UND VERWENDUNG

Trichloräthylen (TRI) ist ein wichtiger Vertreter der Lösungsmittel aus der Reihe der chlorierten aliphatischen Kohlenwasserstoffe. 1864 beschrieb FISCHER erstmals die Synthese. Ab 1910 produzierte man TRI in Deutschland vorwiegend als Reinigungsmittel z.B. in Schuhputzcremes und für Druckerschwärze. 1911 war von LEHMANN über die narkotische Wirksamkeit bei verschiedenen Konzentrationen berichtet worden. Schon seit der Jahrhundertwende, stark zunehmend ab den 30er Jahren,kam es zur Metallentfettung und in der chemischen Reinigung zum Einsatz. Etwa ab dieser Zeit wurde es auch, vor allem in England, als Inhalationsnarkotikum zur Allgemeinanästhesie in der Chirurgie und Geburtshilfe verwendet (ATKINSON 1960; DEFALQUE 1961; SMITH 1966).
Wegen seiner starken analgetischen Wirksamkeit war es besonders für kleinere Eingriffe geeignet, z.B. Hautbiopsien, Abszeßspaltungen oder in der Geburtshilfe. Zur Einschränkung seiner Verwendung kam es durch verschiedene Narkosezwischenfälle in den 40er Jahren. Durch die Rückleitung der Atemluft über Alkaliabsorber im geschlossenen System zersetzte sich TRI katalytisch zu dem hochgiftigen Produkt Dichloracetylen. Die Folgen waren Tod oder schwere Hirnnervenschädigungen der Patienten (HUNTER 1944).
1975 wurde TRI nach einer Umfrage von NIOSH noch in etwa 5 % der Kliniken in der USA verwendet (NIOSH 1977).
Die höchsten Produktionsziffern erreichte es 1970 mit $276 \cdot 10^6$ kg in den USA (BLACKFORD 1975). Die Hauptverwendung war damals wie heute die Metallentfettung zu etwa 95 %. Weiterhin fand und findet TRI Verwendung als Lösungsmittel in Farben, Klebstoffen, Fleckentfernern, häuslichen Reinigungsmitteln und bei der Extraktion von Ölen und Fetten aus Nahrungsmitteln, z.B. Tee und koffeinfreiem Kaffee. Die von der Food and Drug Administration festgelegten Höchstgrenzen betru-

gen 1974 25ppm für koffeinfreien Kaffee und 30 ppm für Speiseöle (FDA 1974).

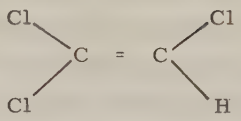
Günstige Voraussetzungen für den großtechnischen Einsatz sind vor allem durch Unbrennbarkeit und fehlende Explosivität unter normalen Umweltbedingungen gegeben. Allerdings ist die Produktion seit den 70er Jahren rückläufig und betrug für das Jahr 1977 ca. 117.10^6 kg (geschätzt, PAGE und ARTHUR 1977).

Das mag verschiedene Gründe haben. Zu einer allgemeinen wirtschaftlichen Rezession kamen Umweltgesetze mit Auflagen für die Luft- und Gewässerbelastung. 1975 hatten DOWTY et al. in den USA erhebliche Mengen von TRI im Trinkwasser größerer Städte nachgewiesen. Hinzu kam, daß 1976 vom NCI für TRI ein carcinogenes Potential akklamiert wurde, was zu einer starken Einschränkung seiner Verwendung z.B. in der chemischen Reinigung und auf dem Nahrungsmittelsektor führte.

Physikalische Daten von Trichloräthylen

Synonyma: Äthylentrichlorid
Athylenum trichloratum
Trichloräthen
"TRI"

Formel: C_2HCl_3



Molekulargewicht: 131,39
Schmelzpunkt : -86° C
Siedepunkt : 87° C
Dampfdruck bei 20° C: 58 Torr
Löslichkeitskoeffizient: Wasser/Luft: 1,6 bei 37°C
Blut/Luft : 8-10 bei 37°C
Plasma/Luft : 16-20 bei 20°C

1 ppm = 5,461 mg/m^3 $1 mg/m^3$ = 0,183 ppm

2. PHARMAKOKINETIK UND METABOLISMUS

TRI wird nach Inhalation bzw. Ingestion rasch resorbiert (AHLMARK und FORSSMAN 1951, BARTONICEK 1962) und mit dem Blutstrom durch Bindung an die Erythrozyten (FABRE und TRUHAUT 1952) im Organismus verteilt. Die Konzentration in der Atemluft und das Atemvolumen sind neben den physikochemischen Eigenschaften der Stoffe (Lipoid- und Wasserlöslichkeit) für die Aufnahme und Abgabe über die Lungen bestimmend.

Unter den Bedingungen des Arbeitsplatzes, an dem die Konzentrationen meist um einen Mittelwert schwanken, ist mit einer 40-78%igen (durchschnittlich 50 - 60%) Retention des inhalierten Stoffes zu rechnen (AHLMARK und FORSSMAN 1951, BARTONICEK 1962).

Dank seiner hohen Lipophilie (Öl/Wasser Verteilungskoeffizient 900:1) reichert sich TRI einerseits nach Überwindung der Blut-Hirnschranke im ZNS (narkotische Wirkung), andererseits besonders stark im Fettgewebe, den Nebennieren, den Ovarien und der Milz an (FABRE und TRUHAUT 1952).

Von der aufgenommenen Menge wird ein Teil, der bis 85% betragen kann, in unveränderter Form via Lungen wieder abgeatmet (DANIEL 1963), während der Rest größtenteils in der Leber mit Hilfe des mischfunktionellen Oxygenasensystems zu wasserlöslichen Produkten abgebaut und ausgeschieden wird.

Der erste Schritt der Biotransformation besteht in der Bildung eines reaktiven elektrophilen Epoxids durch das Monoxygenasensystem P 450 (BONSE und HENSCHLER 1976). Die Existenz dieses Epoxids wurde seit längerem postuliert (POWELL 1945, DANIEL 1963). UEHLEKE et al. (1977a) schließlich konnten mit Hilfe der Ligandendifferenzabsorption einen weiteren starken Hinweis für die Bildung des Epoxids erbringen.

Dieses Epoxids wird in vivo rasch durch intramolekulare Umlagerung zu Chloral umgesetzt, wobei die Halbwertzeit mit 1,3 Minuten angegeben wird (KLINE und van DUUREN 1977).

Während im in vitro-Experiment das Epoxid unter C-C- und C-Cl-Spaltung zu C_1-Bruchstücken abgebaut wird (HENSCHLER et al. 1979), entstehen unter in vivo-Bedingungen ausschließlich C_2-Körper (MÜLLER et al. 1974) ohne C-Cl-Trennung (DANIEL 1963).
Diese Diskrepanz, sowie die schwache Mutagenität (GREIM et al. 1975) und die fragliche Carcinogenität (HENSCHLER et al. 1977) kann damit erklärt werden, daß das TRI-Oxid unmittelbar in der hydrophoben Tasche des Enzyms unter der katalytischen Wirkung des III-wertigen Eisens von P 450 zum nicht reaktiven Chloral umlagert (HENSCHLER et al. 1979). Dafür würde auch die relativ geringe Bindung an nucleophile Zellbestandteile von metabolisiertem TRI sprechen (UEHLEKE und POPLAWSKI-TABARELLI 1977b).
Chloral wird nachfolgend rasch durch die Alkoholdehydrogenase zu Trichloräthanol (TCE) reduziert, bzw. durch die "Chloralhydratdehydrogenase" zu Trichloressigsäure (TCA) oxydiert (LEIBMAN 1965). Das Verhältnis des gebildeten TCE zu TCA ist nicht konstant (MÜLLER et al. 1974).
Es treten im Urin starke Schwankungen dieser beiden Metaboliten auf, was durch eine sehr unterschiedliche Halbwertzeit bei verschiedener Dosis erklärt wird. So konnten MÜLLER et al. 1974 an freiwilligen Probanden, die 100 ppm/6h/10 Tage inhaliert hatten, eine Halbwertszeit von 13,3 Stunden für TCE und 85,57 Stunden für TCA feststellen. Nach Inhalation von 50 ppm /6h/5 Tage dagegen war die Halbwertszeit 12,4 Std. für TCE und 99,0 Std. für TCA. Die Autoren schließen daraus, daß bei unterschiedlichen Expositionskonzentrationen über den Tag verteilt, kein sicherer Rückschluß auf die stattgehabte Exposition erfolgen kann.
Beide Metaboliten, TCE und TCA, verlassen den Organismus über die Niere, TCE größtenteils in glucuronidierter Form als Urochloralsäure (BUTLER 1949).
In diesem Zusammenhang zeigten SOUCEK und VLACHOVA (1960) bei Inhalationsversuchen an Freiwilligen, daß 73 % des retinierten TRI im Urin ausgeschieden wurde und zwar als TCE zu 50 %, TCA zu 19 %

und zusätzlich als Monochloressigsäure zu 4 %, die jedoch von anderen Untersuchern nicht gefunden wurde.
Demgegenüber lag bei oraler Gabe von ^{36}Cl-markiertem TRI an Ratten die Abatmungsrate bei 72 - 85%, während die Exkretion in den Urin 11 - 22 % der Dosis betrug, wobei TCE zu 75% und TCA zu 25 % gefunden wurden (DANIEL, 1963).

3 AKUTE UND CHRONISCHE TOXIZITÄT

Ein Ausdruck dieser Entwicklung ist auch die Herabsetzung des MAK-Wertes (maximale Arbeitsplatzkonzentration), von 200 über 100 auf 50 ppm im Jahre 1970.
In den skandinavischen Ländern beträgt er z.Zt. 30 ppm, in mehreren osteuropäischen Ländern z.B. UdSSR und Polen 2 ppm (PAGE und ARTHUR 1977).
Nach einer Schätzung von NIOSH (1976) haben etwa 3,5 Millionen Personen in den USA stundenweise oder ganztägig beruflichen Umgang mit TRI.
TRI verursacht eine Reizung der äußeren Haut, der Konjunktiven und des oberen Respirationstraktes, vornehmlich bei höheren Konzentrationen. Herzarrhythmien und Herzstillstand können auf Grund einer Sensibilisierung des Erregungsbildungs- und leitungssystems gegenüber Katecholaminen zustande kommen (HOSCHEK 1962).
Äthylalkoholaufnahme potenziert die Wirkung von TRI, was auf eine Hemmung des mischfunktionellen Oxygenasensystems zurückzuführen sein dürfte (MÜLLER et al. 1975).
Werden hohe Dosen von TRI aufgenommen, sei es durch Inhalation oder akzidentelle Ingestion, kommt es rasch zu Bewußtseinstrübung; nach einem narkotischen Stadium bzw. Koma, tritt der Tod durch Kammerflimmern mit konsekutivem Herz- und Atemstillstand ein (BELL 1951). Wird dieses Stadium überlebt, kann zu einem späteren Zeitpunkt Leber- und Nierenversagen auftreten (BAERG und KIMBERG 1970).
Zu der Frage einer Schädigung der Leber und Niere durch Trichloräthylen haben eine Reihe von Untersuchern Stellung genommen.
So fand BELL (1951) in einem Fall einer akuten Vergiftung keinen Leberschaden, während sich bei einem anderen Patienten, der TRI in großen Mengen getrunken hatte, Lebernekrosen und Nierenschäden zeigten (KLEINFELD und TABERSHAW 1954).
Bei akuter Inhalation im Tierexperiment konnte GEHRING (1968) an der Maus bei einer subletalen Dosis von 5500 ppm einen Transaminasenanstieg nachweisen. Auch KYLIN et al. (1963) berichteten von einer

geringen Leberverfettung der Maus nach einmaliger Inhalation von 3200 ppm, die bei der halben Dosis nicht auftrat. In keinem Fall waren jedoch die Transaminasen erhöht.

Bezüglich der hepatotoxischen Potenz stellte der Autor folgende Relation zu anderen chlorierten Lösungsmitteln her: TRI verhält sich zu Tetrachloräthylen bzw. Chloroform wie 1:10:20. KLAASEN und PLAA (1966) fanden nach einer einzigen parenteralen Verabreichung von 1,6 ml/kg/KG an der Maus geringe biochemische und histologische Veränderungen der Leber, wie vermehrte zelluläre Infiltration und Vacuolisierung mit leichten Nekrosen. Im Gegensatz dazu waren die Schäden bei 1,1,2-Trichloräthan, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff wesentlich stärker ausgeprägt. Diese Ergebnisse wurden durch Untersuchungen am Hund bestätigt (KLAASEN und PLAA 1967).

Von milden degenerativen Leberveränderungen bei der Ratte nach einmaliger i.p. Injektion von 0,5 ml/kg/KG berichteten WIRTSCHAFTER und CRONYN (1964).

Einen akuten zytotoxischen Effekt an der Niere bei anästhetischen Dosen beobachteten KISELEVA und KOROLENKO (1971) am Hund. Demgegenüber fanden KLAASEN und PLAA (1966) bei i.p. Injektion von 0,6 ml/kg/KG an der Maus keine Dysfunktion der Niere, während die histologische Auswertung einen sicheren Schluß nicht zuließ. Deutliche mikroskopische Veränderungen zeigten Chloroform und 1,1,2 Trichloräthan, eher minimale Tetrachloräthylen und Methylenchlorid.

Zur Frage der chronischen Schädigung der Leber berichtete JAMES (1963) von dem Fall eines Arbeiters mit fettiger Degeneration der Leber nach 9jähriger Exposition von TRI. Erhöhte Transaminasenwerte bei Untersuchungen an gewerblich chronisch exponierten Personen wurden beobachtet (SCHUTTMANN 1970, LACHNIT 1971). Demgegenüber konnten andere Untersucher an größeren Kollektiven von Arbeitern keine Zeichen für eine Leber- oder Nierenschädigung feststellen (GRANDJEAN et al. 1955, TOLOT et al. 1964, El GHAWABI et al. 1973). Zu dem gleichen negativen Ergebnis kamen PRENDERGAST et al. (1967) nach

chronischen tierexperimentellen Inhalationsversuchen an Ratten, Meerschweinchen, Hunden, Kaninchen und Affen mit einer Dosis von 3825 mg/m^3. Im Gegensatz dazu sahen FONZI et al. (1964) milde degenerative Erscheinungen an der Rattenleber nach Langzeitinhalation von 2000 mg/m^3. KYLIN et al. (1965) berichteten von einer geringen Leberverfettung, jedoch ohne Nekrosen, an der Maus nach Inhalation von 1600 ppm für mehrere Wochen.

In diesem Zusammenhang muß darauf hingewiesen werden, daß bis in die 60er Jahre erhebliche Mengen an Verunreinigungen in technischen TRI-Produkten enthalten waren. Es handelte sich in erster Linie um 1,1,2-Trichloräthan, das als Zwischenprodukt bei der Herstellung aus Acetylen anfiel (NIOSH 1973).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß TRI bei akuter wie chronischer Exposition von niederen und mittleren Dosen keinen Hinweis für eine Leber- oder Nierentoxizität liefert, während bei hohen bzw. subletalen Dosen hierfür Anhaltspunkte z.B. Transaminasenanstieg und Nekrosen gegeben sind. Selbst dann sind die Schäden im Vergleich zu anderen Lösungsmitteln, wie 1,1,2-Trichloräthan, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff gering.

Was die chronische Exposition des Menschen im gewerblichen Bereich betrifft, standen vor der Herabsetzung des MAK-Wertes auf 50 ppm besonders die Wirkungen auf das Gehirn und das periphere Nervensystem im Vordergrund. Hierbei fanden sich in erster Linie Symptome, die BLEULER 1943 als "psychoorganisches Syndrom" zusammengefaßt hatte. Die Betroffenen klagten über Kopfschmerzen, Übelkeit, Schlaflosigkeit, Konzentrationsschwäche, Brennen der Konjunktiven und Lähmungen im Trigeminusbereich (GRANDJEAN et al. 1955, AHLMARK et al. 1963). Allerdings wurden die Hirnnervenläsionen nicht durch TRI selbst, sondern durch Dichloracetylen (DCA) verursacht (HENSCHLER et al. 1970). DCA ist ein Zersetzungsprodukt von TRI, das im alkalischen Milieu bei höheren Temperaturen durch Abspaltung von HCl entsteht.

B PROBLEMSTELLUNG

1 MUTAGENITÄT UND CARCINOGENITÄT VON TRICHLORÄTHYLEN

1975 konnten von GREIM et al. an dem Bakterienstamm Escherichia coli K 12 und unter Zusatz eines metabolisch-aktivierenden microsomalen Systems eine geringe, an der Grenze der Nachweisbarkeit angesiedelte Mutagenität von TRI gezeigt werden. Analoge Ergebnisse wurden in der Folgezeit von SHAHIN und von BORSTEL (1977) sowie von BARTSCH et al. (1979) mitgeteilt. Eine mögliche alkylierende Wirkung wurde dabei dem TRI-Epoxid nach metabolischer Aktivierung von TRI durch das mischfunktionelle Oxygenasensystem (P 450) zugeschrieben (VAN DUUREN und BANERJEE 1976, BONSE und HENSCHLER 1976).

Ein Jahr danach, 1976, veröffentlichte das National Cancer Institute (NCI) einen Bericht, wonach die 18monatige tägliche Verabreichung einer technischen TRI-Zubereitung durch gastrale Intubation von $B_6C_3F_1$-Mäusen in hoher Inzidenz hepatozelluläre Carcinome verursachte. Bei Osborne-Mendel Ratten trat dieser Effekt nicht auf. Dabei waren maximal verträgliche Dosen von 1,8g/kg/♀ bzw. 2,4g/kg/♂ täglich,5x pro Woche, über 78 Wochen verabreicht worden. Nach Versuchsende in der 90. Woche wurden folgende Zahlen für das Lebercarcinom genannt: Männliche Tiere (niedrige Dosis; hohe Dosis; Kontrolle): 26/50; 31/48; 1/20; weibliche Tiere: 4/50; 11/47; 0/20.
Aus ihren Ergebnissen folgerten die Autoren, daß Trichloräthylen als potentielles Carcinogen für den Menschen zu betrachten sei.

2 VERUNREINIGUNGEN IM TRI ALS POTENTIELLE CARCINOGENE

Demgegenüber konnten jedoch 1977 HENSCHLER et al. an Proben des für die Carcinogenitätsversuche des NCI verwendeten TRI's einen beträchtlichen Gehalt von Verunreinigungen nachweisen, in der Hauptsache Epichlorhydrin und 1,2-Epoxybutan. Beide Epoxide waren als Stabilisatoren zugesetzt worden und zeigten sich im Ames-Test an Salmonella typhi murium TA 100 deutlich mutagen. Die Autoren warfen die Frage auf, ob in erster Linie diese beiden Hauptverunreinigungen, und nicht das im Zuge der Metabolisierung gebildete TRI-Epoxid, als Ursache für die hohe Carcinominzidenz des NCI-Versuches anzusehen sei.

Stark unterstützt wurden diese Überlegungen erneut durch eine TRI-Inhalationsstudie (HENSCHLER et al. 1980) an Mäusen, Hamstern und Ratten über die Lebenszeit der Tiere. Diese waren über 18 Monate/5 Tage pro Woche/6 Std. pro Tag mit Triäthanolamin stabiliertem TRI in Konzentrationen von 100 und 500 ppm exponiert worden. Die pathologische Auswertung nach 30 Monaten (bzw. 36 für Ratten) ergab, abgesehen von einer nicht aussagekräftigen Lymphomhäufigkeit bei Mäusen, keinerlei Hinweis auf eine signifikante Häufung von Lebertumoren oder anderen Neoplasien bei einer der drei genannten Tierspezies. Die Verfasser folgern deshalb aus diesem Ergebnis, daß für reines TRI kein carcinogenes Potential abzuleiten sei.

Um die Frage abzuklären, ob Verunreinigungen, wie Epichlorhydrin und Epoxybutan tatsächlich für die carcinogene Wirkung von TRI in erster Linie verantwortlich sind, unternahmen wir eine weitere Langzeitstudie mit Mäusen.

C VERSUCHSANSATZ UND VERSUCHSDURCHFÜHRUNG

1 MATERIAL UND METHODEN

a) Versuchstiere und Haltung

Wir verwendeten 600 SPF-gezogene ICR/HA-Swiss Mäuse (Fa. Ivanovas GmbH Kisslegg im Allgäu), aufgeteilt zu je 50 Tieren beiderlei Geschlechts in eine Kontroll- und 5 Versuchsgruppen. Die Mäuse wurden mit einem durchschnittlichen Anfangsgewicht von 19-28 g (männlich) und 18-26 g (weiblich) im Alter von 5 Wochen in den Versuch eingesetzt.

Die Tierhaltung erfolgte unter standardisierten Bedingungen (rel. Luftfeuchtigkeit 45-50%, Temperatur 23°C, Tageslichtrhythmus von 7 - 19 Uhr) im SPF Bereich, der gemäß den üblichen Standardanforderungen betrieben wurde.

Die weiblichen Tiere waren in Makrolonkäfigen (42x26x15cm) mit galvanisierten Stahldeckeln (Fa. Konico, Holland) in Gruppen zu je 5 Tieren untergebracht, während die Männchen einzeln in den Käfigen (26,7x20,7 x 14 cm) saßen. Die Kästen waren zu je 60 bzw. 24 (Weibchen) in Simplo-Fahrgestellen (Fa. Konico) eingeordnet.

Als Nahrung diente standardisiertes und sterilisiertes Pellet-Futter (Fa. Herilan, Rinteln; ab der 52. Woche Bezug von der Fa. Altromin, Nr. 1324). Das Futter war zusätzlich vitaminiert. Die Liste der Inhalatsstoffe mit der Analyse des Gehaltes von Eiweiß, Fett, Fasergehalt, Mineralstoffen, Spurenelementen und Vitaminen (Angabe des Herstellers) findet sich in Tab. 1a. Das Trinkwasser wurde autoklaviert und mit HCl angesäuert (pH3) den Tieren in Makrolonflaschen mit Edelstahldeckeln (Fa. Konico/Holland) ad libitum angeboten. Die Körpergewichte wurden wöchentlich einmal ermittelt und als Durchschnittsgewichte graphisch aufgezeichnet.

Tab. 1a

Futteranalyse des Herstellers (Fa. Herilan, Rinteln)

Rohnährstoffe[+]	
Rohprotein	19.0
Rohfett	4.0
Rohfaser	6.0
Asche	7.0
Wasser	13.5
N-freie Extraktst.	50.5
Umsetzbare Energie:	
Kcal/kg	3.100
KJ/kg	13.000

Mineralstoffe[++]	
Calcium	0.9
Phosphor	0.7
Magnesium	0.2
Natrium	0.2

Aminosäuren[+]	
Lysin	0.9
Methionin + Cystin	0.6
Phenylalanin + Tyrosin	1.4
Arginin	1.1
Histidin	0.4
Tryptophan	0.2
Threonin	0.6
Isoleucin	0.9
Leucin	1.3
Valin	0.9

Spurenelemente[++]	
Mangan	75.0
Eisen	135.0
Kupfer	13.0
Zink	70.0
Jod	0.9
Fluor	9.0

Vitamine[+++]		
Standard-Diät (fortified) und spezialbehandelte Diät		
Vitamin A	25.000	IE
Vitamin D_3	1.000	IE
Vitamin E	125	mg
Vitamin K_3	5	mg
Vitamin B_1	30	mg
Vitamin B_2	20	mg
Vitamin B_6	15	mg
Vitamin B_{12}	40	mcg
Nikotinsäure	60	mg
Pantothensäure	35	mg
Folsäure	3	mg
Biotin	100	mcg
Cholin	1.000	mg
Vitamin C	60	mg

\+ % in der Diät-Mittelw.

++ mg in 1 kg Diät-Mittelw.

+++ Zusatz/1 kg Diät

b) Versuchsdurchführung

Das Experiment wurde im April 1977 gestartet und endete im April 1979. Bei der Einteilung in Gruppen zu je 50 Tieren, wie oben erwähnt, erfolgte die gewichtsmäßige Zuordnung der Tiere streng randomisiert. Die Tiere waren in einem ca. 32,5 m^2 großen Raum untergebracht, die Kontrollen getrennt von den übrigen.
Mit 2300 m^3/Std. wurde die Luft permanent bei leichtem Überdruck umgewälzt. Käfige, Tränkflaschen und Einstreu (unbehandeltes Weichholzgranulat der Fa. Eggersmann/Rinteln, Typ 3/3) wurden 2mal pro Woche gewechselt. Die Verabreichung der Testsubstanzen erfolgte in Maiskeimöl gelöst (Fa. J.H. Müller, Hamburg) mittels einer Schlundsonde täglich, 5mal pro Woche für die Dauer von 78 Wochen.
Dabei wurden folgende Testansätze verwendet: TRI reinst, TRI technisch, TRI mit 0,8 % Epichlorhydrin (ECH), TRI mit 0,8 % Epoxybutan (EPXB), TRI mit 0,25 % Epichlorhydrin und 0,25 % Epoxybutan, wobei die männlichen Tiere 2,4 g/kg/KG$^+$ (10 ml/kg/KG) bzw. die weiblichen Tiere 1,8 g/kg/KG$^+$ (10 ml/kg/KG) des jeweiligen Gemisches erhielten, was den maximal verträglichen Dosen entspricht.
Den Kontrollen wurde eine äquivalente Dosis Öl verabreicht.

c) Reinheit und analytische Kontrolle der Testsubstanzen

Die Analyse der Substanzen auf Reinheit wurde mit Hilfe der Gaschromatographie durchgeführt. Dabei wurden folgende Geräte verwendet: 1. Beckmann-GC-M (ausgerüstet mit FID und V_4A-Stahlsäulen, ∅ 1/8", Länge 2 m). 2. Packard/Becker 419 (FID) und Glassäulen, ∅ 1/4", Länge 2 m). 3. Hewlett-Packard 5730A (ECD und V_4A-Stahlsäulen, ∅ 1/8", Länge 2 m).

+ Wegen des schlechten Allgemeinzustandes der Tiere wurde die Dosis ab der 40. Woche um 50% reduziert
(♂ : 1,2g/kg/KG entsprechend 5 ml/kg/KG
♀ : 0,9g/kg/KG entsprechend 5 ml/kg/KG)
und in den Wochen 35. - 40.; 65.; 69.-78.wurden Sondierungspausen eingelegt.

Die Säulen waren folgendermaßen gefüllt: a.) Squalane, 30 % auf Chromosorb WAW-DMCS, 80-100 mesh, b.) Carbowax 20 M, 30 % auf Chromosorb WAW, 80 - 100 mesh, c.) Silicon OV 17, 20 % auf Chromosorb WAW-DMCS, 80 - 100 mesh.
Zur Bestimmung der Konzentrationen der Verunreinigungen kam ein Integrator (Hewlett Packard 3385 A) zum Einsatz.
Die durchgeführten Messungen ergaben nachstehende Reinheitsgrade: TRI reinst, Fa. Merck, Nr. 958, 100 % Reinheit (Destillation mit Füllkörperkolonne mit magnetgesteuertem Kolonnenkopf unter Stickstoff. Kolonne verspiegelt mit Vakuummantel; Füllhöhe 100 cm, ∅ außen 85 mm, ∅ innen 33 mm); TRI techn., Fa. Aldrich, Nr. 13312-4, 99,4 %; Epichlorhydrin, Fa. Merck, Nr. 803296, 99,8 %; 1,2-Epoxybutan, Fa. Merck, Nr. 820551, 97,8 %; Maiskeimöl, Fa. J.H. Müller (Hamburg).

Folgende Verunreinigungen wurden nachgewiesen:

TRI reinst: GC: weniger als 0,001 %; TRI techn.: 0,603 % ingesamt, davon waren Epichlorhydrin 0,11 %; 1,2-Epoxybutan 0,20 %; Tetrachlorkohlenstoff 0,05 %; Chloroform 0,01 %; 1,1,1 Trichloräthan 0,035 %; Diisobutylen 0,03 %; Essigester 0,032 %; Pentanol-2 0,051 %; n-Methylpyrrol 0,025 %.
Weitere Chlorkohlenwasserstoffe unter 0,01 %, Phosgen unter 0,005 %.

d) Tierbeobachtung

Mehrmals täglich wurde nach moribunden oder toten Tieren gesehen. Einmal pro Woche fand eine eingehende individuelle Gesundheitsprüfung statt, wobei die Tiere auf äußere Erscheinungen, wie Alopecien, Entzündungen der Haut, Nase und Konjunktiven, sowie Abdominalschwellungen, Verhaltensanomalien oder andere toxische Zeichen untersucht wurden. Die Ergebnisse wurden regelmäßig protokolliert.

2 SEKTION, PATHOLOGISCHE AUFARBEITUNG UND BEGUTACHTUNG

In der 107. Woche töteten wir die noch lebenden Tiere (Kontrollen, ♂/♀ : 4/3; TRI reinst, ♂/♀ : 0/0; TRI techn., ♂/♀ : 1/3; TRI + ECH, ♂/♀ : 0/0; TRI + EPXB, ♂/♀ : 1/1; TRI + ECH + EPXB, ♂/♀ : 1/1; s.a. Abb. 2a u. b) durch i.p. Injektion von Nembutal (300 mg/KG). Unmittelbar danach schloß sich die Sektion mit der makroskopischen Prüfung an. Diese wurde von ärztlichen Untersuchern durchgeführt, in der Regel von nur einem dafür Verantwortlichen.

Routinemäßig wurden dabei Leber, Milz, Nieren, Nebennieren, Lunge, Herz entnommen und gewogen bzw. ohne Wägung Magen nach Eröffnung, Gehirn, Tumoren oder andere sichtbar veränderte Körperteile. Die Anzahl der regelmäßig oder bei Bedarf entnommenen Organe geht aus Tab. 3f hervor.

Anschließende Fixierung in 10%iger Formalinlösung. Weitere Aufarbeitung im Autotechnicon-Verfahren mit nachfolgender Einbettung in Paraplast.

Färbung der 4 µ dicken Schnitte routinemäßig mit Hämatoxylin-Eosin, bei speziellen Fragestellungen mit Gitterfaserfärbung sowie Färbung nach van GIESON und LADEWIG.

Für jedes Tier wurden mikroskopische Präparate der obengenannten Organe angefertigt.

Die lichtmikroskopische Auswertung erfolgte durch zwei unabhängige Untersucher, die keine Information über die vorgelegten histologischen Schnitte besaßen.

3. a) Datenverarbeitung

Alle Todesdaten, Körpergewichte und pathologisch-histologische Diagnosen wurden individuell nach Topographie und Histologie getrennt auf Lochkarten übertragen und zur weiteren statistischen Auswertung ans Rechenzentrum der Universität Würzburg weitergegeben, das die statistischen Berechnungen vornahm. Der kontrollierte Datenausdruck, nach

Gruppen getrennt, kann im Institut für Toxikologie und Pharmakologie der Universität Würzburg, Vorstand Prof. D. HENSCHLER, eingesehen werden.

b) Statistische Auswertung

Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde nach dem Verfahren von KAPLAN und MEIER (1958) bestimmt, die Tumorwahrscheinlichkeit nach einem durch SAFFIOTTI et al. (1972) modifizierten Verfahren. Für den Gruppenvergleich bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit benützten wir die von COX (1972), MANTEL (1963/66) und COCHRAN (1954) beschriebenen Tests, für die Eruierung der Tumorwahrscheinlichkeit die Verfahren nach COX (1972) und TARONE (1975), wobei wir die Beschreibung des NCI-Bioassay über TRI (1976) zugrunde legten.
Als einziger zeitunabhängiger Test kam der X^2-Test zur Anwendung.

D ERGEBNISSE

1 KÖRPERGEWICHTE

Am Beginn des Experiments lagen die Durchschnittsgewichte der Männchen mit 26 g höher als bei den Weibchen mit 24 g. Das gleiche war bei den Spitzen- (♂ : ♀ / 49 g : 45 g) und Todesgewichten (♂ : ♀ / 39 g : 34 g) zu beobachten (Tab. 1b).

Die zeitlichen Kurvenverläufe zeigten für alle mit TRI behandelten Gruppen einen mehr oder weniger starken Gewichtsverlust besonders der männlichen Tiere gegenüber den Kontrollen (Abb. 1a u. b). Am erheblichsten war dies in der Gruppe ♂, TRI+ECH (Tab. 1b). Hier wurde nur ein Durchschnittsspitzengewicht von 45 g in der 32. Woche gemessen, gegenüber den ♂-Kontrollen mit 53 g in der 56. Woche. Dies dürfte weitgehend auf toxische Effekte zurückzuführen sein.

Tab. 1b

Durchschnittskörpergewichte am Beginn (min.); Spitzenwerte (max.) und bei der Sektion

	min. (g)		max. (g)		Sektion (g)		
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	
TRI reinst.	28	25	51	48	41	41	35
TRI techn.	19	18	49	48	38	38	39
TRI+ECH	27	26	45	44	34	34	33
TRI+EPXB	28	25	49	43	40	40	34
TRI+ECH+EPXB	28	25	51	43	43	43	34
Kontrollen	27	25	53	47	40	40	37

2. TIERBEOBACHTUNG

Nach der Sondierung gerieten die Tiere in den exponierten Gruppen in Exzitation, anschließend in ein 15 - 30 Minuten dauerndes subnarkotisches Stadium.
Ab der 40. Woche häuften sich Alopecien an der Nase, dem Schädel und am Stamm. Auch war ab dieser Zeit in allen Gruppen eine stärker werdende Schwellung des Abdomens zu beobachten.
Wie sich bei der Sektion ergab, war dies auf eine enorme Vergrößerung der Leber, mit Gewichten von 10 g und mehr zurückzuführen. Histologisch handelte es sich um eine ausgeprägte Amyloidose. Im 2. Versuchsjahr wurde der Allgemeinzustand der Tiere, insbesondere in den Epichlorhydringruppen zunehmend schlechter. Das Fell nahm ein struppiges, stumpfes Aussehen an, die Mobilität war eingeschränkt, gehäuft traten Konjunktivitiden auf und das Körpergewicht nahm ab.
Ein Teil der Tiere entwickelte chronische Konjunktivitiden, teilweise waren Corneatrübungen zu beobachten.

3. ÜBERLEBEN

Die Mehrzahl der Tiere starb vor Beendigung des Experiments in der 107. Woche (Abb. 2a u. b). Der Rest wurde in Nembutal-Narkose getötet. Die nach KAPLAN und MEIER (1958) bestimmte Überlebenswahrscheinlichkeit ist in Tab. 2a in 10wöchigen Intervallen aufgelistet. Dabei zeigte sich die Wahrscheinlichkeit zu überleben bereits in der 50. Woche bei den behandelten männlichen Tieren, insbesondere aber in den $\hat{\sigma}$, TRI reinst- und $\hat{\sigma}$, TRI+ECH+EPXB-Gruppen mit 50 % gegenüber den Kontrollen mit 90 % deutlich erniedrigt.
Im Gruppenvergleich nach COX (1972), MANTEL (1963/66) und COCHRAN (1954) bestätigte sich, daß alle männlichen exponierten Gruppen signifikant früher starben als die Kontrollen (Tab. 2b): $\hat{\sigma}$, TRI reinst/Kontrollen

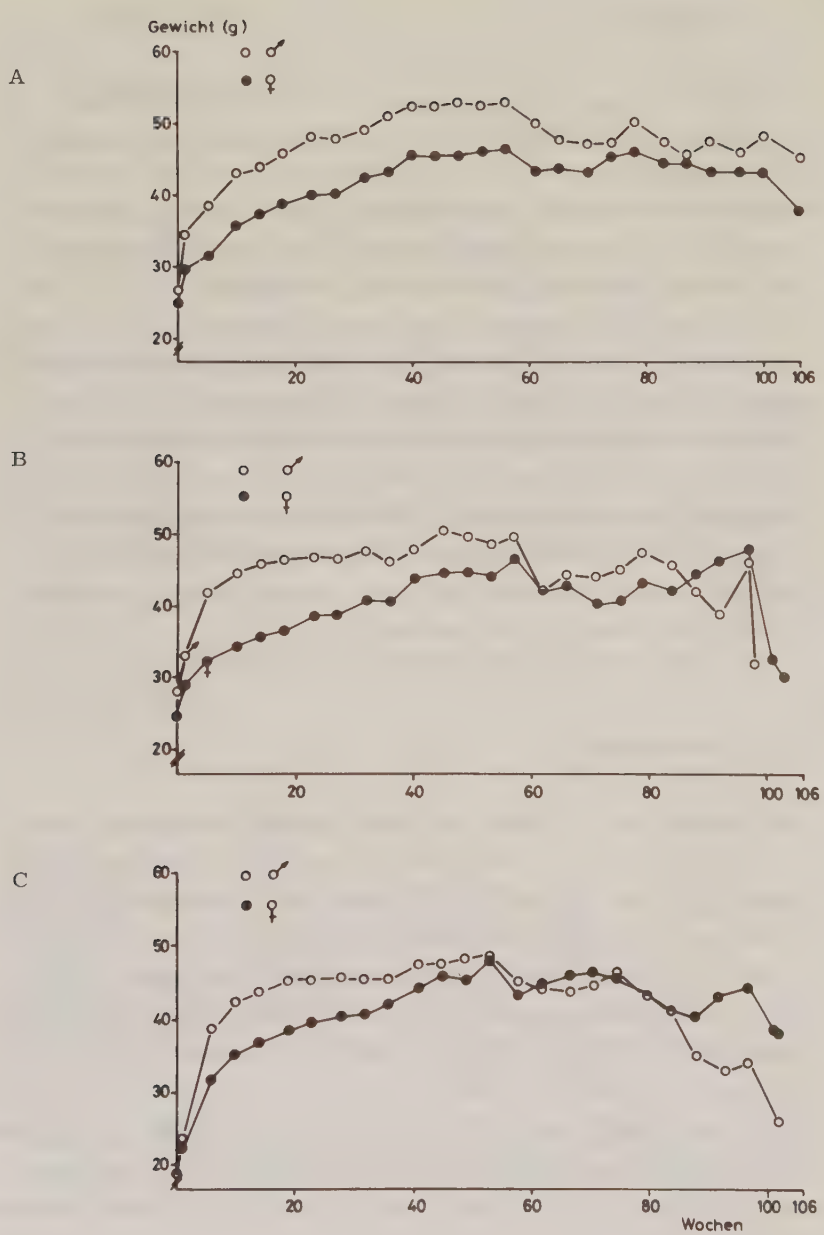


Abb. 1a Durchschnittskörpergewichte von Männchen und Weibchen.
A) Kontrollen B) TRI reinst C) TRI techn.

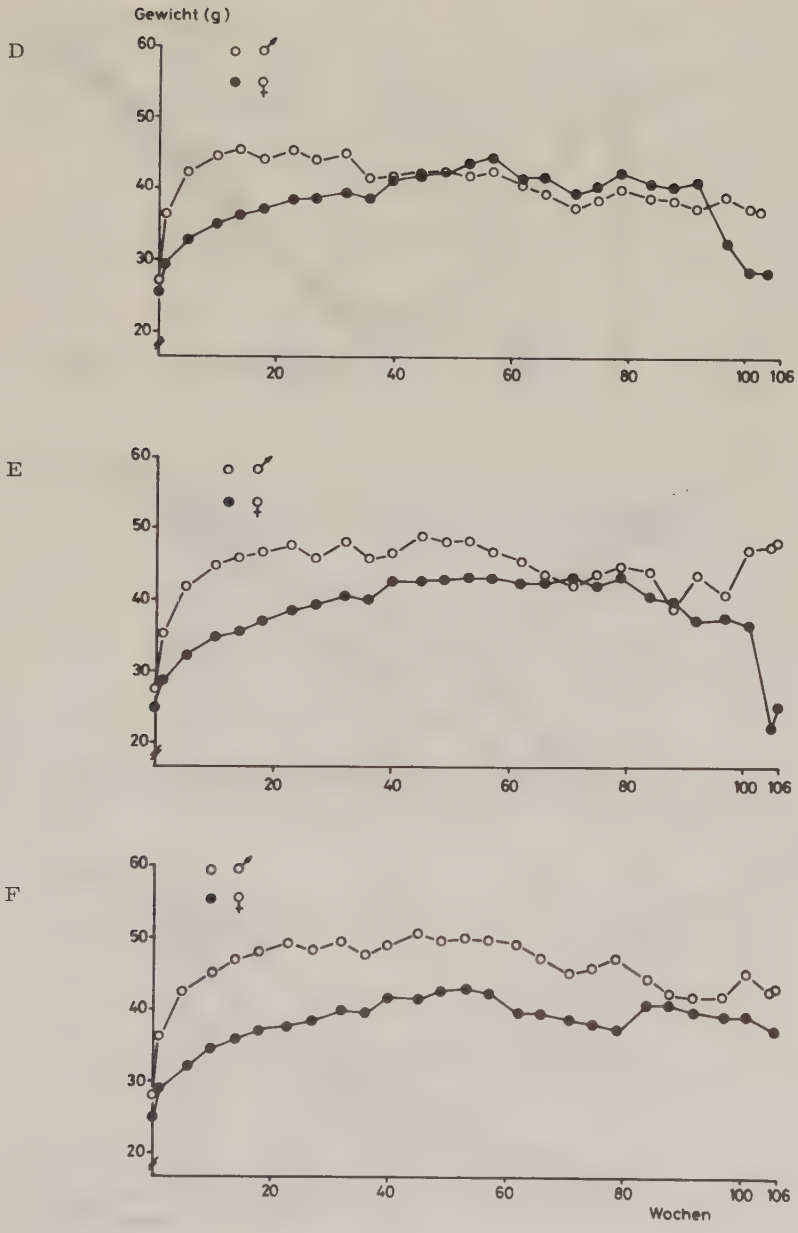


Abb. 1b Durchschnittskörpergewichte von Männchen und Weibchen.
D) TRI+ECH E) TRI+EPXB F) TRI+ECH+EPXB

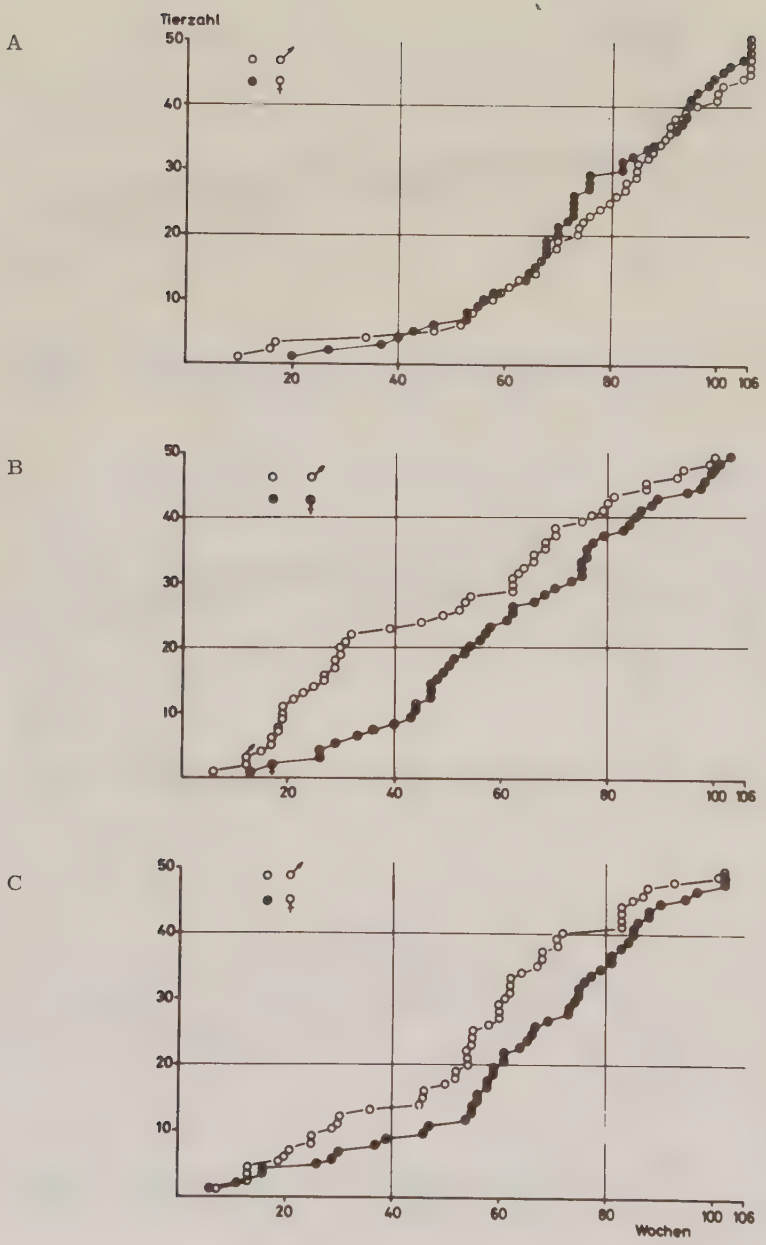
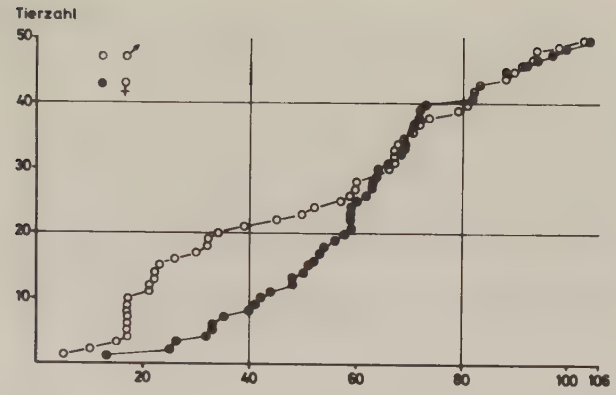
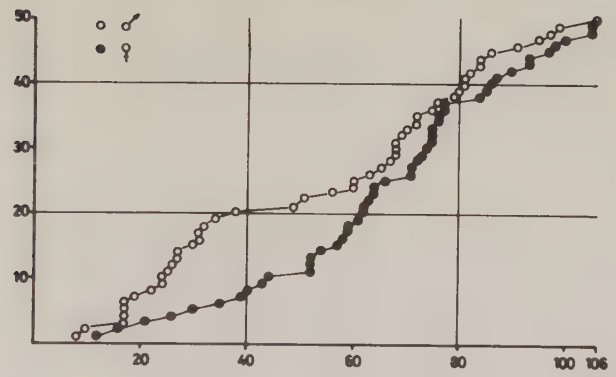


Abb. 2a Kumulative Mortalität von Männchen und Weibchen.
A) Kontrollen B) TRI reinst C) TRI technisch

D



E



F

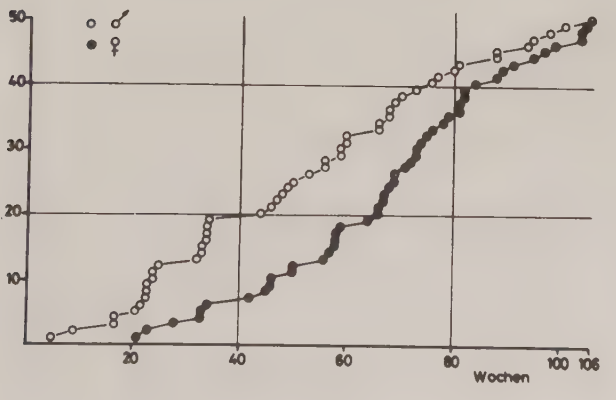


Abb. 2b

Kumulative Mortalität von Männchen und Weibchen.
D) TRI+ECH E) TRI+EPXB F) TRI+ECH+EPXB

P = 0,0000; ♂, TRI technisch/Kontrollen P = 0,0007; ♂, TRI+ECH/Kontrollen; P = 0,0002; ♂, TRI + EPXB/Kontrollen; P = 0,0006; ♂, TRI+ECH+EPXB/Kontrollen; P = 0,0002.

Demgegenüber war das Überleben beim weiblichen Geschlecht nur in den Gruppen: ♀, TRI reinst/Kontrollen P = 0,0199 und ♀, TRI+ECH/Kontrollen P = 0,0005 signifikant verkürzt (Tab. 2b).

Bei einem Vergleich der Geschlechter haben mit Ausnahme der TRI reinst-Gruppe (P= 0,0114) Männchen und Weibchen eine gleich große Wahrscheinlichkeit zum Überleben (Tab. 2c).

Tab. 2a

Bestimmung der Überlebenswahrscheinlichkeit (%) in 10-wöchentlichen Intervallen für die exponierten Gruppen und die Kontrollen

Wochen	TRI reinst		TRI techn.		TRI+ECH		TRI+EPXB		TRI+ECH+EPXB		Kontrollen	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
1	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
10	198	100	98	98	96	100	96	100	96	100	98	100
20	78	96	88	92	80	98	86	96	92	100	94	98
30	60	90	76	86	66	94	70	90	76	94	94	96
40	54	84	74	82	58	84	60	84	62	88	92	92
50	50	66	66	78	54	72	58	80	50	76	90	88
60	38	54	42	60	44	50	50	64	36	64	78	78
70	22	42	26	46	30	30	34	50	24	48	62	58
80	12	26	20	30	22	20	22	26	16	30	50	42
90	8	14	6	10	10	10	10	16	10	16	30	30
100	0	4	4	6	2	2	2	6	4	8	16	12
106	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	12	6

Tab. 2b

Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeit (P) zwischen den Kontrollen und den exponierten Gruppen (TRI reinst, TRI technisch, TRI + ECH, TRI + EPXB, TRI + ECH + EPXB)

Geschlecht / Gruppenvergleich	P: männlich	P: weiblich
TRI reinst/Kontrollen	0,00000115	0,01991258
TRI techn. /Kontrollen	0,00070039	0,06119350
TRI + ECH/Kontrollen	0,00020898	0,00053099
TRI+EPXB/Kontrollen	0,00063256	0,16408254
TRI+ECH+EPXB/Kontrollen	0,00025810	0,11939042

Tab. 2c

Vergleich der Überlebenswahrscheinlichkeit (P) zwischen den Geschlechtern (männlich/weiblich)

Vergleich der Gruppen	P
TRI reinst ♂ /TRI reinst ♀	0,011460
TRI techn. ♂ /TRI techn. ♀	0,083282
TRI + ECH ♂ /TRI + ECH ♀	0,682436
TRI + EPXB ♂ / TRI + EPXB ♀	0,134714
TRI + ECH + EPXB ♂ /TRI+ECH+EPXB ♀	0,054313
Kontrollen ♂ / Kontrollen ♀	0,542271

4. MORPHOLOGISCHE BEFUNDE

In den Versuchs- und Kontrollgruppen beobachteten wir eine Vielzahl von neoplastischen (Tab. 3a-c) und nicht neoplastischen Veränderungen. Wie im Abschnitt "Statistische Ergebnisse" ausgeführt, fanden wir eine deutliche, teils signifikante Vermehrung von Hyperkeratosen, Papillomen und Plattenepithelcarcinomen des Vormagens.

Magen

Hyperkeratosen traten in allen Versuchs- und Kontrollgruppen auf, nicht aber in den Gruppen TRI techn., ♂ und ♀ (Tab. 4). Gehäuft, nicht jedoch signifikant, waren sie in der Gruppe TRI+ECH+EPXB, ♀ mit 5/47. Erstmals fand sich eine Hyperkeratose in der 15. Woche (TRI+ECH, ♂).

Desgleichen beobachteten wir in allen Gruppen Papillome, ausgenommen in den Gruppen TRI+EPXB, ♂ und ♀ (Tab. 3b). Ohne Signifikanz vermehrt waren diese in den Gruppen TRI+ECH, ♂ und ♀ mit 3/38 bzw. 3/46. Erstmals wurde ein Papillom in der 45. Woche gesehen (TRI+ECH, ♂).

Als drittes zeigten sich ausschließlich in allen mit epoxidhaltigen Substanzen behandelten Gruppen Plattenepithelcarcinome des Vormagens (Tab. 3b). Statistisch signifikant waren diese Tumoren, wie näher aufgeführt (Tab. 5), in den Gruppen TRI+ECH, ♂ mit 5/38; TRI+ECH, ♀ mit 9/46 und TRI+ECH+EPXB, ♀ mit 9/47 Carcinomen. Im Gegensatz dazu hatten die Gruppen TRI reinst, ♂ und ♀ und die Kontrollen keine Carcinom-Inzidenz (Tab. 3b).

Carcinome des Vormagens waren erstmals in der 58. Woche zu sehen: Gruppe TRI+ECH, ♀ und Gruppe TRI+ECH+EPXB, ♂, wobei zu diesem Zeitpunkt bereits in beiden Fällen eine Metastasierung ins Netz und Peritoneum bzw. in die Leber stattgefunden hatte.

Am Beginn der beschriebenen Magenläsionen stand histologisch eine verstärkte Verhornung des Vormagenepithels. Dabei handelte es sich in der Regel um eine einfache Hyperorthokeratose (Abb. 3).

Das Epithel zeigte sich normal geschichtet, manchmal atrophisch. Stets war ein stratum granulosum entwickelt.

Davon zu unterscheiden waren Veränderungen, bei denen eine Akanthose und eine leichte Parakeratose im Vordergrund standen. Gleichzeitig waren hier geringe Kernatypien im stratum granulosum zu beobachten, wobei auch das stratum basale mitunter verbreitert war.

Später traten regelrechte Tumoren auf. Es waren dies zartgegliederte Papillome (Abb. 4), die stets verhornten. Die Epithelschichtung war bei den meisten dieser Papillome nicht gestört, auch kamen Mitosen kaum gehäuft vor.

Innerhalb, oder in der Nachbarschaft dieser Papillome sahen wir Plattenepithelcarcinome (Abb. 5). Mit dem Übergang in das Carcinom ging die papilläre Gliederung mehr oder weniger verloren und es traten gehäuft schwere Zellatypien und auch Mitosen in den hohen Zelllagen auf (Abb. 6).

Die meisten dieser Tumoren wuchsen verhornend, wobei teilweise die Parakeratose im Vordergrund stand. Sie breiteten sich in der Regel eher horizontal als vertikal aus, so daß mitunter Ausläufer auch seitlich in die Submucosa des Drüsenmagens gelangten. Während sie in die Submucosa des Vormagens plump vorwuchsen, stellte ein Eindringen in die tunica muscularis propria eher die Ausnahme dar (Abb. 7).

In einigen Fällen wurden auch die tunica serosa des Magens, Pankreas, Netz und das parietale Blatt des Peritoneums ergriffen. Infolge einer hämatogenen Aussaat kam es häufiger zu Fernmetastasen in die Lunge und Leber (Abb. 8).

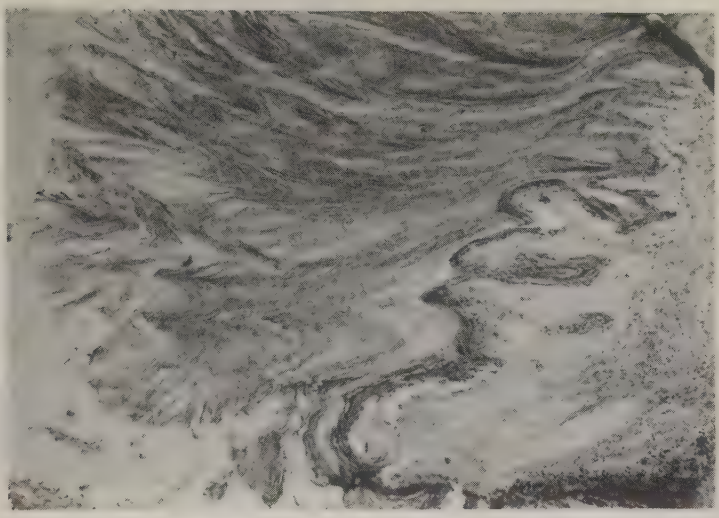


Abb. 3 Ausgeprägte Hyperorthokeratose des Vormagens, ♀, TRI+ECH+ EPXB (57. Wo.), Hämatoxylin und Eosin. 1:95

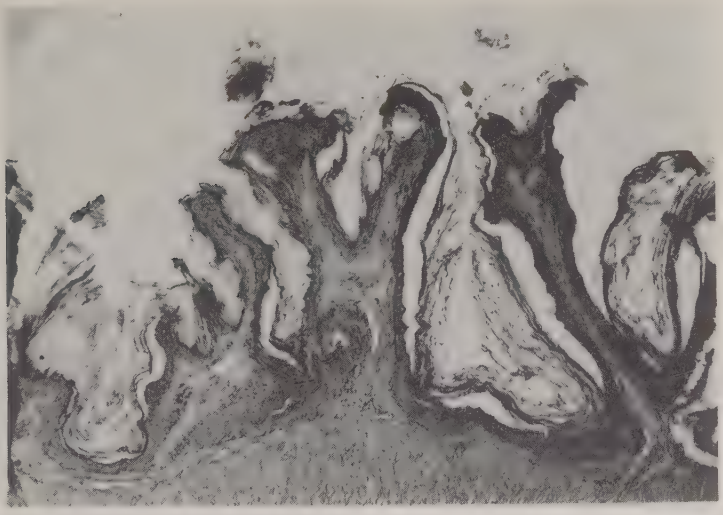


Abb. 4 Breitbasig aufsitzendes Papillom des Vormagens. ♂, TRI+ECH (15. Wo.), Hämatoxylin und Eosin. 1:95

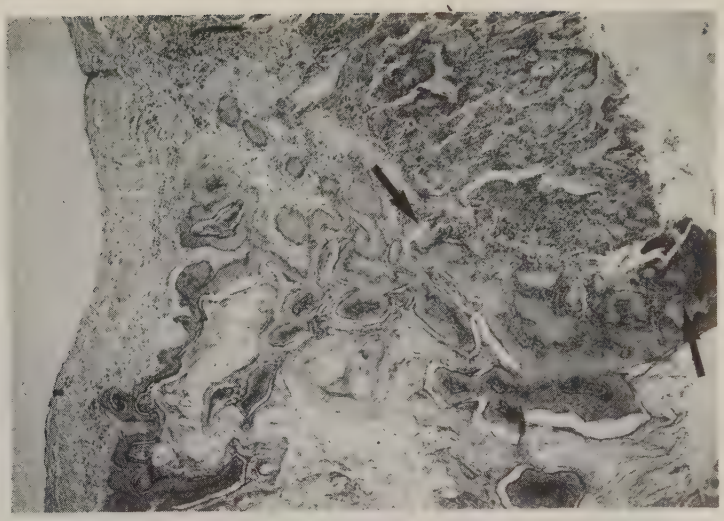


Abb. 5 Übergang eines Papilloms (re. untere Bildhälfte) in ein Plattenepithelcarcinom (re. obere Bildhälfte) des Vormagens (s.a. Pfeile), ♂, TRI+ECH (81. Wo.), Hämatoxylin und Eosin. 1:38

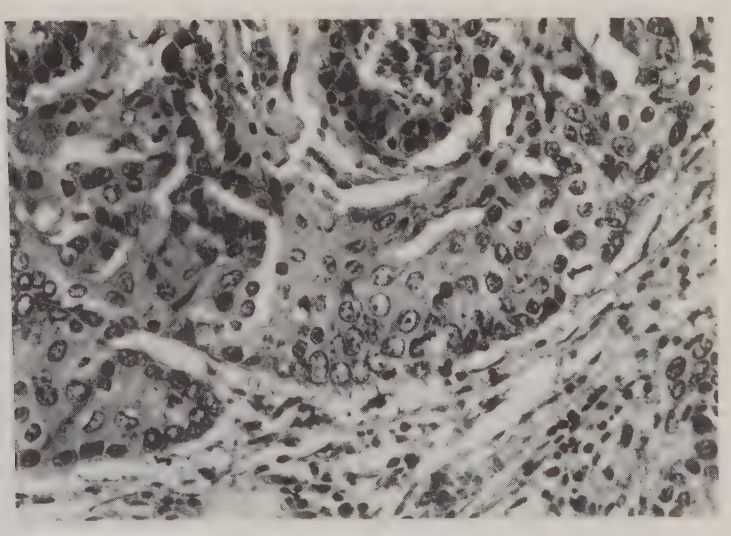


Abb. 6 Ausschnitt aus einem in die Submucosa eingebrochenen Plattenepithelcarcinom des Vormagens. ♀, TRI techn. (95. Wo.), Hämatoxylin u. Eosin. 1:150

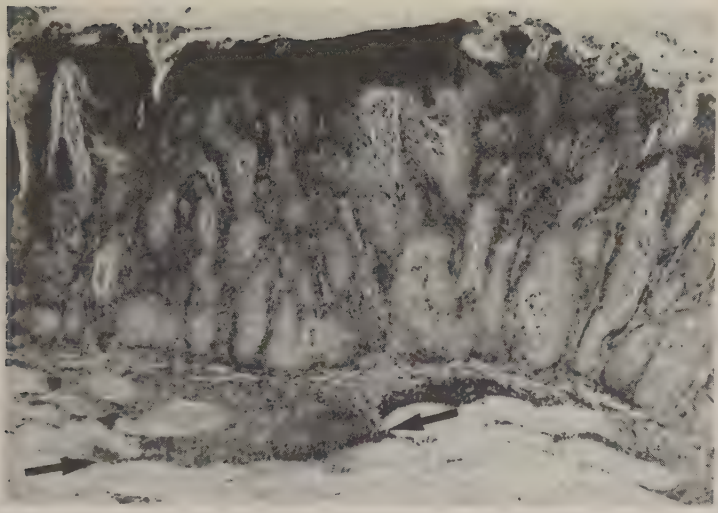


Abb. 7 Hochdifferenziertes Plattenepithelcarcinom des Vormagens. mit Tumorausläufern in die tunica muscularis propria (s.a. Pfeile) ♀, TRI+ECH (58.Wo.), Hämatoxylin u. Eosin. 1:95

A

B

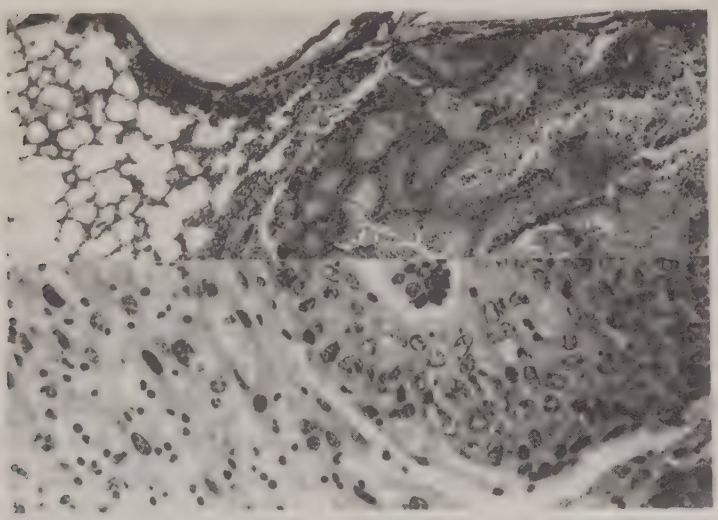


Abb. 8 A) Lungenmetastase. ♀, TRI techn. (95. Wo.). 1:95
B) Lebermetastase. ♀, TRI+ECH (69.Wo.). 1:375
eines Plattenepithelcarcinoms des Vormagens, Hämatoxylin u. Eosin

Im Gegensatz dazu konnten außer einigen Schleimhautzysten im Drüsenmagen keine tumorösen Veränderungen beobachtet werden.

Leber

In der Leber fanden wir bei Versuchs- und Kontrolltieren gehäuft präneoplastische Knoten und Adenome. Bevorzugt war das männliche Geschlecht. Die höchste Inzidenz war in der Gruppe TRI techn., ♂ mit 8/49 Adenomen und 1 präneoplastischem Knoten, was jedoch statistisch, wie in Tab. 7 aufgeführt, keiner Signifikanz auf dem 5% Niveau entspricht.

Histologisch handelte es sich vorwiegend um Adenome mit trabekulärem Bau. In der Gruppe TRI techn., ♂ wiesen zwei Tumoren eine papilläre Struktur auf. In allen Adenomen waren die Kerne deutlich vergrößert, das Chromatin aufgelockert und randständig. Ein prominenter Nucleolus war stets sichtbar.

Demgegenüber waren die präneoplastischen Knoten nicht so scharf wie die Adenome gegen das Parenchym abgegrenzt. Sie zeigten jedoch ebenfalls einen trabekulären Bau.

Zytologisch sind die meisten von ihnen durch eine mehr oder weniger ausgeprägte Speicherung paraplasmatischer Substanzen (Glycogen und Lipoide) charakterisiert.

Selten zeigten sie wie die Mehrzahl der Adenome ein basophiles Zytoplasma. Die Kerne waren gegenüber diesen deutlich kleiner und vermehrt hyperchromatisch. Mitosen waren in beiden Alterationen so gut wie nicht zu sehen.

Das einzige hapatozelluläre Carcinom hatte sich in der Gruppe TRI + EPXB, ♀ entwickelt (87. Woche).

Es wies einen trabekulären Bau auf. Gegenüber den Adenomen unterschied es sich durch breitere Zellplatten, polymorphe und hyperchromatische Kerne, durch das Auftreten von Mitosen und einem infiltrierenden, destruierenden Wachstum. Eine Metastasierung beobachteten wir nicht.

Daneben sahen wir in größerer Anzahl Cholangiome bzw. Cholangiomatosen in allen Gruppen (Tab. 3b). Ein cholangiozelluläres Carcinom in der Gruppe TRI + ECH + EPXB, ♀ hatte Metastasen in die Milz und beide Nebennieren gesetzt.

Außer den obengenannten Tumoren ließen sich bei unserem Mäusestamm in allen Gruppen zahlreiche Gefäßveränderungen, d.h. peliosisähnliche Bildungen nachweisen (Tab. 6), jedoch ohne eine statistisch signifikante Verteilung.

Diese imponierten makroskopisch meist als subkapsulär gelegene, cystische, blutgefüllte Räume mit einer Ausdehnung von ca. 1-15 mm. Mikroskopisch zeigten sich diese mehrfach gekammert, wobei sie durch zarte fibroendotheliale Septen getrennt waren. Das scharf begrenzte Lumen enthielt im Zentrum reichlich Fibrin und Erythrozyten. Dabei waren Thrombosierungen mit anschließender Fibrosierung bzw. großflächigem Parenchymuntergang häufig.

Außerdem waren 2 typische maligne Angiosarkome nachzuweisen. In der Gruppe TRI techn., ♀ war das erste in der 58. Woche entwickelt und zeigte sich makroskopisch als ein 10 mm großer, schwarzgefärbter, prallelastischer Tumor. Das 2. Sarkom wurde in der 93. Woche (Gruppe TRI+ECH, ♂) gefunden und hatte bereits eine Metastase in die Milz gesetzt.

Lunge

In der Lunge zeigten sich bronchioloalveoläre Adenome, Carcinome und ein malignes Pleuramesothelium (Tab. 3a). Daneben hatten folgende Tumoren hierher metastasiert: Plattenepithel-Carcinome des Vormagens, Spindelzellsarkome und Carcinosarkome der Niere. Die Inzidenz der Adenome und Carcinome war in allen Gruppen einschließlich der Kontrollen hoch (Tab. 8), ohne jedoch eine signifikante Häufung aufzuweisen (Tab. 9).

Das erste Adenom beobachteten wir in der 16. Woche (Gruppe TRI reinst, ♂), das erste Carcinom in der 50. Woche (Gruppe TRI+ECH, ♀). Histologisch handelte es sich um papillär wachsende Strukturen vom epithelialen Typ, wobei Carcinome ein invasives Wachstum zeigten und auch in Blut- und Lymphgefäße einbrachen. In mehreren Fällen war eine ausgeprägte Lymphangiosis carcinomatosa zu sehen. Zu einer Fernmetastasierung war es nicht gekommen.

Andere Organe

Daneben traten in der Lunge, aber auch in Leber, Milz und Nieren Infiltrate von malignen Lymphomen auf. Wir konnten eine lymphocytische und eine lymphoblastische Form unterscheiden, die in der Regel generalisiert die Organe infiltrierten.
Die weiblichen Tiere erkrankten insgesamt häufiger als die männlichen Tiere. Die Inzidenz war in allen Gruppen hoch, am höchsten in der weiblichen Kontrollgruppe mit 28/50 Lymphomen (Tab. 10). Eine statistisch signifikante Häufung zeigte sich nicht (Tab. 11). Erstmals trat ein Lymphom in der 22. Woche auf (Gruppe TRI+ECH+EPXB, ♀).

Im Bereich des Integuments, des harnableitenden und endokrinen Systems, sowie der Mamma waren verschiedene Adenome, Präneoplasien und Carcinome zu sehen. Diese sind in Tab. 3a-c nach anatomischem Sitz aufgelistet.
Eine summarische Übersicht der aufgetretenen Tumoren bzw. der tumortragenden Tiere findet sich in Tab. 3d und 3e. Die Anzahl der sezierten Organe ist aus Tab. 3f ersichtlich.

Tab. 3a

Anzahl der aufgetretenen Tumoren der exponierten Gruppen und der Kontrollen

Organ	TRI reinst		TRI techn.		TRI+ECH		TRI+EPXB		TRI+ECH+EPXB		Kontrollen	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Integument	2	4		2	1	3	1	2	1	5	1	5
Plattenepithel-Ca		2				1				1	1	
Adeno-CA der Hautadnexe						1		1		1		2
Adeno-Ca der Talgdrüse		1										
entdifferenziertes Ca												1
Fibrosarkom	1	1		1				1	1	1		1
Spindelzellsarkom				1								
Adenom der Hautadnexe												1
Adenom der Talgdrüse	1											
Sialadenom							1					
Hämangiom					1	1				2		
Respirationstrakt	17	20	14	21	21	17	15	18	18	18	18	12
bronchioloalveoläres Ca der Lunge	6	11	7	7	5	3	7	7	7	7	8	5
bronchioloalveoläres Adenom der Lunge	11	9	7	13	16	14	8	11	11	11	10	7
mal. Mesotehelium d. Pleura				1								

Tab. 3b

Anzahl der Tumoren der exponierten Gruppen und der Kontrollen

Organ	TRI reinst		TRI techn.		TRI+ECH		TRI+EPXB		TRI+ECH+EPXB		Kontrollen	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Gastro-Intestinaltrakt	1		1	5	8	12	3	1	2	12	3	1
Vormagen:												
Plattenepithel-Ca				3	5	9	3	1	2	9		
Papillom	1			2	3	3				2	1	1
Abdomen:												
Spindelzellsarkom										1	2	
entdifferenziertes Ca			1									
Leber	8	3	10	3	4	3	4	3	7	5	5	1
hepatozelluläres Ca								1				
hepatozelluläres Adenom	5	1	8	1	3	1	4	1	4		3	
präneoplastischer Knoten	1		1						2			
mal. Hämangiosarkom				1	1							
ben. Hämangioendotheliom											1	
Cholangiozelluläres Ca										1		
Cholangiom/-omatose	2	2	1	1		2		1	1	4	1	1
Genitaltrakt		1						1		1		
Plattenepithel-Ca der Vulva								1		1		
Granulosazell-Tu des Ovars		1										

Tab. 3c

Anzahl der Tumoren der exponierten Gruppen und der Kontrollen

Organ	TRI reinst ♂	TRI reinst ♀	TRI techn. ♂	TRI techn. ♀	TRI+ECH ♂	TRI+ECH ♀	TRI+EPXB ♂	TRI+EPXB ♀	TRI+ECH+EPXB ♂	TRI+ECH+EPXB ♀	Kontrollen ♂	Kontrollen ♀
Niere	2	4					4				3	1
Adeno-Ca	1						2					
Carcinosarkom											1	1
Adenom/präneopl. Knoten+							1+				1	
Cystadenom	1	4					1				1	
Endokrines System											1	
Nebennierenadenom											1	
Hämatopoietisches System	16	21	17	15	11	20	11	23	12	18	15	28
Lymphome	16	21	17	15	11	20	11	23	12	18	15	28
Mamma		2										1
Mamma-Ca		2										1
Sonstige		1	1		1	2					1	2
metastas. Adeno-Ca			1		1	1						1
metastas. Spindelzellsarkom		1									1	1
metastas. Carcinosarkom						1						

Tab. 3d

Tumoren und tumortragende Tiere nach 18monatiger Fütterung von TRI reinst, TRI technisch, TRI mit 0,8% Epichlorhydrin, TRI mit 0,8% Epoxybutan, TRI mit 0,25% Epichlorhydrin und 0,25% Epoxybutan. Tumortragende Tiere in Klammern.

männliche Tiere

	Kontr.	TRI reinst.	TRI techn.	TRI+ECH	TRI+EPXB	TRI+ECH+EPXB
sezierte Tiere	50	50	49	49	49	49
Benigne Tumoren	18[a](16)	21[b](17)	16[c](14)	23[d](18)	14[e](13)	16[f](14)
Maligne Tumoren	13[g](10)	8[h](7)	9[i](9)	12[j](11)	12[k](11)	10[l](9)
Maligne Lymphome	19	16	17	11	11	12
Tumoren mit unbest. Dignität	0	1[m]	1[n]	0	1[o]	2[p]
Summe der Tumoren	50(37)	46(26)	43(31)	46(27)	38(27)	40(29)

a) 10 bronchioloalveoläre Adenome der Lunge, 1 Papillom des Magens, 3 hepatozelluläre Adenome, 1 benignes Hämangioendotheliom der Leber, 1 Cholangiom, 1 Adenom und 1 Cystadenom der Niere.

b) 1 Adenom der Talgdrüse, 11 bronchioloalveoläre Adenome, 1 Papillom des Magens, 5 hepatozelluläre Adenome, 2 Cholangiome, 1 Cystadenom der Niere.

c) 7 bronchioloalveoläre Adenome, 8 hepatozelluläre Adenome, 1 Cholangiom.

d) 1 Hämangiom, 16 bronchioloalveoläre Adenome, 3 Papillome des Magens, 3 hepatozelluläre Adenome.

e) 1 Sialadenom, 8 bronchioloalveoläre Adenome, 4 hepatozelluläre Adenome, 1 Cystadenom der Niere.

f 11 bronchioloalveoläre Adenome, 4 hepatozelluläre Adenome, 1 Cholangiom

g) 1 Plattenepithel-Carcinom der Haut, 8 bronchioloalveoläre Carcinome, 2 Spindelzellsarkome im Abdomen, 1 Carcinosarkom der Niere, 1 metastasierendes Spindelzellsarkom.

h) 1 Fibrosarkom der Haut, 6 bronchioloalveoläre Carcinome, 1 Adenocarcinom der Niere.

i) 7 bronchioloalveoläre Carcinome, 1 entdifferenziertes Carcinom im Abdomen, 1 metastasierendes Adeno-Carcinom.

k) 7 bronchioloalveoläre Carcinome, 3 Plattenepithelcarcinome des Magens, 2 Adenocarcinome der Niere.

l) 1 Fibrosarkom der Haut, 7 bronchioloalveoläre Carcinome, 2 Plattenepithelcarcinome des Magens.

m) 1 präneoplastischer Knoten der Leber.

n) 1 präneoplastischer Knoten der Leber.

o) 1 präneoplastischer Knoten der Niere.

p) 2 präneoplastische Knoten der Leber.

Tab. 3e

Tumoren und tumortragende Tiere nach 18monatiger Fütterung von TRI reinst, TRI technisch, TRI mit 0,8% Epichlorhydrin, TRI mit 0,8% Epoxybutan, TRI mit 0,25% Epichlorhydrin und 0,25% Epoxybutan. Tumortragende Tiere in Klammern.

	weibliche Tiere					
	Kontr.	TRI reinst	TRI techn.	TRI+ECH	TRI+EPXB	TRI+ECH+EPXB
sezierte Tiere	50	50	50	50	48	50
Benigne Tumoren	11[a](9)	16[b](11)	17[c](16)	21[d](14)	13[e](12)	19[f](19)
Maligne Tumoren	13[g](11)	18[h](16)	14[i](13)	16[j](13)	12[k](10)	22[l](17)
Maligne Lymphome	28	21	19	20	23	18
Tumoren mit unbest. Dignität	0	1[m]	0	0	0	0
Summe der Tumoren	52(37)	56(37)	50(36)	57(34)	48(36)	59(33)

a) 1 Adenom der Hautadnexe, 7 bronchioloalveoläre Adenome, 1 Papillom des Magens, 1 Cholangiom, 1 Nebennierenadenom.

b) 9 bronchioloalveoläre Adenome, 1 hepatozelluläres Adenom, 2 Cholangiome, 4 Cystadenome der Niere.

c) 13 bronchioloalveoläre Adenome, 2 Papillome des Magens, 1 hepatozelluläres Adenom, 1 Cholangiom.

d) 1 Hämangiom der Haut, 14 bronchioloalveoläre Adenome, 3 Papillome des Magens, 1 hepatozelluläres Adenom, 2 Cholangiome.

e) 11 bronchioloalveoläre Adenome, 1 hepatozelluläres Adenom, 1 Cholangiom.

f) 2 Hämangiome der Haut, 11 bronchioloalveoläre Adenome, 2 Papillome des Manges, 4 Cholangiome.

g) 2 Adenocarcinome der Hautadnexe, 1 entdifferenziertes Carcinom der Haut, 1 Fibrosarkom der Haut, 5 bronchioloalveoläre Carcinome, 1 Carcinosarkom der Niere, 1 Mamma-Carcinom, 1 metastasierendes Adenocarcinom, 1 metastasierendes Spindelzellsarkom.

h) 2 Plattenepithelcarcinome der Haut, 1 Adenocarcinom der Talgdrüse, 1 Fibrosarkom der Haut, 11 bronchioloalveoläre Carcinome, 2 Mamma-Carcinome, 1 metastasierendes Spindelzellsarkom.

i) 1 Fibrosarkom der Haut, 1 Spindelzellsarkom der Haut, 7 bronchioloalveoläre Carcinome, 1 Mesotheliom der Pleura, 3 Plattenepithelcarcinome des Magens, 1 Hämangiosarkom der Leber.

j) 1 Plattenepithelcarcinom der Haut, 1 Adenocarcinom der Hautadnexe, 3 bronchioloalveoläre Carcinome, 9 Plattenepithelcarcinome des Magens, 1 metastasierendes Adenocarcinom, 1 metastasierendes Carcinosarkom.

k) 1 Adenocarcinom der Hautadnexe, 1 Fibrosarkom der Haut, 7 bronchioloalveoläre Carcinome, 1 Plattenepithelcarcinom des Magens, 1 hepatozelluläres Carcinom, 1 Plattenepithelcarcinom der Vulva.

l) 1 Plattenepithelcarcinom der Haut, 1 Adenocarcinom der Hautadnexe, 1 Fibrosarkom der Haut, 7 bronchioloalveoläre Carcinome, 9 Plattenepithelcarcinome des Magens, 1 Spindelzellsarkom im Abdomen, 1 cholangiozelluläres Carcinom, 1 Plattenepithelcarcinom der Vulva.

m) 1 Granulosazell-Tumor des Ovars.

Tab. 3f

Anzahl der auswertbaren Organe von exponierten Gruppen und Kontrollen

	TRI reinst		TRI techn.		TRI+ECH		TRI+EPXB		TRI+ECH+EPXB		Kontrollen	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Magen	36	48	45	47	38	46	43	45	44	47	43	47
Leber	47	50	49	49	46	48	49	48	49	50	50	49
Lunge	49	50	49	49	46	48	49	48	49	50	50	40
Nieren	49	50	49	49	46	48	49	48	49	50	50	49
Milz	47	50	49	48	45	45	49	48	49	50	49	49
Herz	49	50	49	49	46	48	49	48	49	50	50	49
Gehirn	18	26	25	26	15	28	25	29	25	24	31	32
Ovar	-	9	-	6	-	2	-	4	1	4	-	5
Schilddrüse	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	2	2
Hoden	1	-	1	-	11	-	-	-	-	-	3	-
Harnblase	2	-	-	1	3	-	1	-	3	-	1	-
Haut	-	2	-	-	-	-	-	1	2	1	1	1
Darm	3	2	1	-	4	1	2	1	2	-	1	4
Augen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lymphknoten	3	3	5	1	1	1	1	3	1	2	6	4
Tiere insg.	50	50	49	50	49	50	49	48	49	50	50	50

5. STATISTISCHE ERGEBNISSE

Für folgende Tumoren führten wir die unter "Statistische Auswertung" (S. 17) beschriebenen Tests durch, wobei die exponierten Gruppen mit den Kontrollen verglichen wurden: Papillome und Carcinome des Vormagens, hepatozelluläre Carcinome, Adenome und präneoplastische Knoten der Leber, bronchioloalveoläre Adenome und Carcinome der Lunge, Lymphome, zusätzlich für Hyperkeratosen des Magens und Peliosis der Leber. Bei den Plattenepithelcarcinomen des Vormagens war sowohl der X^2-Test (p) als auch die Bestimmung der Tumorwahrscheinlichkeit P (in Klammern) signifikant für die Gruppen: ♂; TRI + ECH mit 5/38 Carcinomen; p = 0,0195 (0,00039) und ♀, TRI+ ECH mit 9/46 Carcinomen; p = 0,0011 (0,00002) sowie für ♀, TRI+ECH+ EPXB mit 9/47 Carcinomen; p = 0,0012 (0,00064). Bei den Kontrollen betrug die Carcinominzidenz 0. Die übrigen Ergebnisse der verschiedenen Gruppen sind in Tabelle 4 und 5 zu sehen.

Die Magencarcinome der TRI+ECH, ♀-Gruppe traten mit durchschnittlich 80,0 Wochen früher auf, als in der Gruppe TRI+ECH, ♂ mit 82,2 bzw. bei dem TRI+ECH+EPXB, ♀-Kollektiv mit 89,3 Wochen.

Die Weibchen zeigten in den mit Epichlorhydrin gefütterten Kollektiven eine höhere Tumorinzidenz und höhere Tumorwahrscheinlichkeit (Tab. 5). Dabei muß jedoch die etwas geringere Überlebenswahrscheinlichkeit der männlichen Tiere in Betracht gezogen werden (Tab. 2a und Abb. 2a und b). Die größte Anzahl der Lebertumoren, 8 Adenome und 1 präneoplastischer Knoten fanden sich in der TRI technisch-Gruppe, ♂, im Gegensatz zu den männlichen Kontrollen mit 4 Adenomen und 2 präneoplastischen Knoten (Tab. 6). Das Ergebnis zeigte keine Signifikanz im X^2-Test auf dem $\leq 0,05$ Niveau (Tab. 7). Dasselbe gilt für alle übrigen aufgetretenen Tumoren (Tab. 8 u. 9), mit Ausnahme der Lymphomhäufigkeit, wo die Gruppe TRI+ECH+EPXB, ♀ mit 18/50 Lymphomen signifikant weniger Tumoren aufwies als die Kontrollen, ♀ mit 28/50; p = 0,04406 (Tab. 10 u. 11).

Tab. 4

Inzidenz der Plattenepithelcarcinome, Papillome und Hyperkeratosen des Magens von exponierten Gruppen und Kontrollen

	Kontr.		TRI reinst		TRI techn.		TRI+ ECH		TRI+ EPXB		TRI+ECH +EPXB	
Geschlecht	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Zahl der Mägen	43	47	36	48	45	47	38	46	43	45	44	47
Plattenepithel-Carcinome	0	0	0	0	0	3	5	9	3	1	2	9
Papillome	1	1	1	0	0	2	3	3	0	0	0	2
Hyperkeratosen	2	1	0	1	0	0	1	0	1	0	1	5

Tab. 5

Tumorwahrscheinlichkeit (P) für Plattenepithelcarcinome des Magens im Vergleich der exponierten Gruppen zu den Kontrollen in Abhängigkeit von der Zeit (nicht zeitabhängige X^2-Werte (p) in Klammern)

Gruppenvergleich \ Geschlecht	P: männlich	P: weiblich
TRI reinst/Kontrollen	-	-
TRI techn./Kontrollen	-	0,05963 (> 0,05) +)
TRI+ECH/Kontrollen	0,00039 (0,0195) +)	0,00002 (0,0011)
TRI+EPXB/Kontrollen	0,02879 (> 0,05) +)	-
TRI+ECH+EPXB/Kontrollen	0,03647 (> 0,05)	0,00064 (0,0012)

+) Wegen zu geringer Tumorausbeuten keine Durchrechnung möglich.

Tab. 6

Inzidenz von hepatozellulären Adenomen, Carcinomen, präneoplastischen Knoten und Peliosis der Leber von exponierten Gruppen und Kontrollen

	Kontr.		TRI reinst		TRI techn.		TRI+ ECH		TRI+ EPXB		TRI+ECH +EPXB	
Geschlecht	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Adenome	3	0	5	1	8	1	3	1	4	1	4	0
Carcinome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
präneopl. Knoten	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	2	0
Peliosis	5	5	2	7	6	9	6	9	5	8	5	8

Tab. 7

Zeitunabhängige X^2-Werte (p) von hepatozellulären Adenomen, Carcinomen und präneoplastischen Knoten der Leber insgesamt im Vergleich der exponierten Gruppen zu den Kontrollen

Gruppenvergleich / Geschlecht	p:männlich	p:weiblich+)
TRI reinst/Kontrollen	0,29028	> 0,05
TRI techn. /Kontrollen	0,05958	> 0,05
TRI+ECH/Kontrollen	1,00000	> 0,05
TRI+EPXB/Kontrollen	0,69464	> 0,05
TRI+ECH+EPXB/Kontrollen	0,29028	> 0,05

+) Wegen zu geringer Tumorausbeuten keine Durchrechnung möglich.

Tab. 8

Inzidenz der bronchioloalveolären Adenome und Carcinome der Lunge von exponierten Gruppen und Kontrollen

	Kontr.		TRI reinst		TRI techn.		TRI+ ECH		TRI+ EPXB		TRI+ECH +EPXB	
Geschlecht	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Adenome	10	7	11	9	7	13	16	14	8	11	11	11
Carcinome	8	5	6	11	7	7	5	3	7	7	7	7
Summe	18	12	17	20	14	20	21	17	15	18	18	18

Tab. 9

Zeitunabhängige X^2-Werte (p) von bronchioloalveolären Adenomen und Carcinomen insgesamt im Vergleich der exponierten Gruppen zu den Kontrollen

Geschlecht / Gruppenvergleich	p:männlich	p:weiblich
TRI reinst/Kontrollen	0,67281	0,18930
TRI techn. /Kontrollen	0,27886	0,08509
TRI+ECH/Kontrollen	0,68025	0,45392
TRI+EPXB/Kontrollen	0,52325	0,37237
TRI+ECH+EPXB/Kontrollen	0,97351	0,48138

Tab. 10

Inzidenz der Lymphome von exponierten Gruppen und Kontrollen

	Kontr.		TRI reinst		TRI techn.		TRI+ ECH		TRI+ EPXB		TRI+ECH +EPXB	
Geschlecht	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Lymphome	19	28	16	21	17	19	11	20	11	23	12	18

Tab. 11

Zeitunabhängig X^2-Werte (p) der Lymphome im Vergleich der exponierten Gruppen zu den Kontrollen

Gruppenvergleich / Geschlecht	p:männlich	p:weiblich
TRI reinst/Kontrollen	0,52917	0,16073
TRI techn. /Kontrollen	0,67686	0,07056
TRI+ECH/Kontrollen	0,09077	0,10854
TRI+EPXB/Kontrollen	0,09077	0,31680
TRI+ECH+EPXB/Kontrollen	0,12889	0,04406

E DISKUSSION

Der Versuch konnte insgesamt nicht so durchgeführt werden, wie geplant. Die verabfolgten Dosen von Trichloräthylen brachten die Tiere in Krankheitszustände, die ein zu frühes Absterben befürchten ließen, was eine regelrechte Tumorauswertung nicht mehr gewährleistete. Tatsächlich weisen die Absterbekurven (Abb. 2a u. b) bei allen männlichen Tieren, die Trichloräthylen (mit oder ohne Zusätze) erhielten, eine hohe Mortalität im Zeitraum zwischen 20 und 40 Wochen seit Versuchsbeginn auf. Die weiblichen Tiere, die ja weniger Wirkstoff erhielten, sind kaum davon betroffen. Erst nachdem die Behandlung unterbrochen bzw. in der Dosis verringert worden war, stabilisierte sich die Absterberate der behandelten männlichen Tiere. Dennoch ist ein hinreichender Teil auch der männlichen Versuchsgruppen verfügbar gewesen, um nach Altersadjustierung vergleichbare Tumorinzidenzen zu ergeben. So kann gesagt werden, daß trotz des Einbruchs im Gesundheitszustand in der ersten Versuchsphase der Versuch auswertungsfähig abgelaufen ist und abgeschlossen werden konnte.

Die Ursache für das frühzeitige Absterben eines Teiles der männlichen Tiere ist nicht auf eine einheitliche Ursache zurückzuführen. Zwar ergaben die histologischen Durchmusterungen der Organe starke Beeinträchtigungen der Leber- und Nierenfunktion. Diese allein konnten jedoch nicht eindeutig als Todesursachen identifiziert werden. Die hochgradigen Amyloidosen, die eindeutig ausgewiesen werden, sind nur als Auslöser für sekundäre Erscheinungen aufzufassen. Bei einem Teil der Tiere konnten Lungenaffektionen, basierend auf bakteriellen Infektionen, als Todesursache wahrscheinlich gemacht werden. Dabei ist zu berücksichtigen, daß - einhergehend mit enormen Körpergewichtsverlusten im Einzelfall - der Allgemeinzustand der Tiere außerordentlich schlecht war. Es dürfte also eine Mehrzahl von mehr oder weniger unspezifischen Todesursachen verantwortlich gewesen sein.

Was die Tumoren anbelangt, so gibt es ein eindeutiges Ergebnis: bei den Gruppen, die Epichlorhydrin und/oder Epoxybutan dem Trichloräthylen beigemischt erhielten, findet sich eine vermehrte Bildung von Tumoren des Vormagens und deren Vorstufen. Hyperkeratosen und Papillome sowie Plattenepithelcarcinome sind die morphologischen Manifestationen eines direkten Angriffes dieser alkylierenden Substanzen am Epithel des Vormagens. Wie Tab. 4 und 5 ausweisen, sind die Differenzen zu den Kontrollgruppen statistisch signifikant für Plattenepithelcarcinome in den Gruppen:
TRI+ECH ♂ mit 5/38, p = 0,0195; TRI+ECH, ♀ mit 9/46, p = 0,0011; TRI+ECH+EPXB, ♀ mit 9/47, p = 0,0012.
Ebenso ist die Tumorwahrscheinlichkeit (P), nach COX (1972) und TARONE (1975) berechnet, in diesen drei Gruppen signifikant:
TRI+ECH, ♂ : P = 0,00039; TRI+ECH, ♀ : P = 0,00002; und TRI+ECH +EPXB, ♀ : P = 0,00064.
Weder bei den mit reinstem Trichloräthylen Behandelten noch bei den Kontrollen ergaben sich Carcinome am Vormagen.
Eine angedeutete Häufung von Tumoren durch Behandlung mit Trichloräthylen oder seinen Zusätzen ergibt sich an der Leber. Tabelle 6 weist zunächst aus, daß bei männlichen Tieren ein geringer Anstieg der Adenomrate zu verzeichnen ist. Auch eine geringfügige Vermehrung präneoplastischer Knoten ist in einigen Gruppen zu verzeichnen. Indessen weist bereits die Kontrollgruppe eine nicht unbedeutende Inzidenz an Adenomen auf, und der statistische Vergleich (Tab. 7) zeigt, daß bei keinem Gruppenvergleich eine Signifikanz der gefundenen Differenzen zu verzeichnen ist. Die Aussage kann nur lauten, daß Trichloräthylen tendenziell, aber nicht sicher nachweisbar, eine gewisse tumorigene Potenz an der Mäuseleber besitzt. Die Bevorzugung der männlichen Tiere erklärt sich zwanglos aus der höheren Dosis, die diese Tiere verabfolgt bekommen haben.
Bei keiner anderen Organ- oder Tumorart findet sich eine Häufung in Verbindung mit der Behandlung. Dies ist auch nicht bei den Lymphomen der Fall; eine Tumorart, die bei dem in unserem Institut durchgeführten

Inhalationsversuch mit Trichloräthylen immerhin dosisabhängig bei weiblichen Tieren eine an der Grenze der statistischen Signifikanz angesiedelte Häufung erfuhr (HENSCHLER et al. 1980).

Bekanntlich gehören spontane maligne Tumoren des Vormagens zu den Raritäten. EATON et al. fanden 1980 in einer Studie an 410 ICR:HA-Swiss Mäusen, dem von uns verwendeten Stamm, kein einziges spontanes Papillom oder Carcinom. Auch PREJEAN et al. (1973) konnten bei diesem Mäusestamm keinen Vormagen-Tumor diagnostizieren. Ähnlich verhält es sich mit spontanen Ösophaguscarcinomen bei der Maus, die ebenfalls Plattenepithel als Ausgangsgewebe besitzen. So berichtete DUNN (1965) von nur einem Carcinom, das ihr bis dahin bekannt geworden war.

Demgegenüber ist eine Reihe von Stoffen bekannt, die diese Art von Neoplasien im Experiment z.B. an Hamstern, Ratten oder Mäusen auslösen können: aromatische Kohlenwasserstoffe z.B. 1,2,5,6-Dibenzanthracen, 3,4-Benzpyren, 20-Methylcholanthren, 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracen (STEWART und LORENZ 1949, BERENBLUM und HARAN 1955, BOCK 1959); Nitrosamine z.B. N-nitroso-N-methylurethan (SCHOENTAL 1963, HERROLD 1966), Kohlenwasserstoff-Halogenide z.B. Äthylendibromid und 1,2 Dibromo-3-chlorpropan (OLSON et al. 1973) und Allylchlorid (NCI 1978).

Die tumorigene Wirksamkeit von Epichlorhydrin und Epoxybutan an der Schleimhaut des Vormagens erklärt sich aus der alkylierenden Potenz dieser Substanzen. Parallelen dazu sind in den oben zitierten Befunden mit Äthylendibromid und Allylchlorid zu suchen. Warum bei dieser direkten carcinogenen Wirksamkeit nur der Vormagen und nicht der Drüsenmagen beteiligt ist, kann nach dem gegenwärtigen Stand der Kenntnis nicht gesagt werden. Es scheint so zu sein, daß der Vormagen der Maus insgesamt eine besondere Empfindlichkeit gegenüber chemischen Carcinogenen aufweist, seien sie direkt wirksam, oder auch erst nach metabolischer Transformation.

In diesem Zusammenhang soll auf die Auslösung akuter toxischer Erscheinungen durch Epichlorhydrin hingewiesen werden, was sich auch in einer signifikant geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit (P) der Gruppen

TRI+ECH, ♂ : P = 0,000208, und TRI+ECH, ♀ : P = 0,000530, gegenüber den Kontrollen ausdrückt.

So zeigten PALLADE et al. (1967) im Tierexperiment schwere Schäden der Niere mit Nekrosen und Degeneration besonders im proximalen Tubulusapparat durch Epichlorhydrin. Bereits bei der Inhalation von 20 ppm kam es zu Reizerscheinungen am Auge und der Nasenschleimhaut. Weitere pathologische Befunde: sporadisches Lungenödem, kleine hämorrhagische Foci in der Milz und Mucosaödem des Magens.

Im Ames-Test ist Epichlorhydrin an Salmonella typhi murium TA 100 deutlich mutagen (BARTSCH et al. 1979), und zwar wesentlich stärker als Epoxybutan (HENSCHLER et al. 1977). Weitere positive Befunde wurden durch cytogenetische Studien erbracht (KUCEROVA et al. 1977, PICCIANO 1979).

Den Nachweis der carcinogenen Aktivität führte VAN DUUREN et al.(1974) der lokale Sarkome der Haut bei wiederholter subkutaner Injektion an Swiss Mäusen erzeugte. Nach Langzeitinhalation von 30 ppm Epichlorhydrin fanden LASKIN et al. (1980) an Ratten Papillome und Plattenepithelcarcinome der Nasenschleimhaut.

Im Gegensatz dazu wurde für 1,2-Epoxybutan zwar eine deutliche Mutagenität nachgewiesen (KOLMARK und GILES 1955, VOOGD 1973, McCANN et al. 1975, HENSCHLER et al. 1977), jedoch fehlten bisher Beweise für seine Carcinogenität (VAN DUUREN et al. 1967).

Ein Hinweis dafür dürfte aber in dem Auftreten von 3/43 (TRI+EPXB, ♂) und 1/45 (TRI+EPXB, ♀) Plattenepithelcarcinomen in den mit dieser Substanz behandelten Gruppen zu sehen sein.

Der Versuch wurde durchgeführt, um einen Beweis anzustreben, daß die positiven Befunde in dem Experiment des National Cancer Instituts auf die als Additive dem Trichloräthylen beigefügten Stabilisatoren Epichlorhydrin und Epoxybutan zurückzuführen seien. Unser positiver Befund in dieser Richtung stützt zunächst diese vorgegebene Annahme. Indessen handelt es sich bei den in dem NCI-Versuch ermittelten Tumoren um hepatozelluläre Carcinome. Zwischen Vormagentumoren und Lebertumoren besteht der grundsätzliche Unterschied, daß die Vormagentumoren durch

die direkte Einwirkung der alkylierenden Substanzen zustande kamen, hepatozelluläre Carcinome jedoch - wenigstens mit überwiegender Wahrscheinlichkeit - durch sekundäre Prozesse bedingt sind. Insofern trägt unser Versuch nicht zur Erklärung der amerikanischen Befunde bei. Hierfür muß vielmehr angenommen werden, daß ein besonders empfindlicher Mäusestamm vorlag, bei dem sich diese hepatozellulären Carcinome viel leichter auslösen lassen.

Tatsächlich gibt es viele Hinweise, daß der Stamm $B_6C_3F_1$($C_{57}Bl_6XC_3H$/He), der in der NCI-Studie Verwendung gefunden hat, bereits eine enorm hohe Spontantumorrate aufweist. So teilte DERINGER 1959 mit, daß sich bei einer Sublinie (C_3HeB) des Stammes C_3H eine 90,5%ige Spontanhepatominzidenz fand, die höchste spontane Tumorrate, über die jemals berichtet worden war.

Dies wurde von HESTON et al. (1960) bestätigt. Interessanterweise sinkt diese Spontanhepatomrate bei in den USA geborenen und in Australien aufgezogenen C_3H-Mäusen entscheidend ab (SABINE et al. 1973).

F ZUSAMMENFASSUNG

Trichloräthylen (TRI) ist ein bedeutendes und in großer Menge produziertes Lösungsmittel, das seit langem zur Metallentfettung eingesetzt wird. Bedeutung hatte TRI vorübergehend auch als Anästhetikum in der Medizin erlangt. Weiterhin wurde es bis in letzter Zeit u.a. in der chemischen Reinigung und zur Extraktion von Fetten und Ölen aus Nahrungsmitteln, z.B. Tee und koffeinfreiem Kaffee verwendet.

In der Vergangenheit wiesen mehrere Untersucher auf eine geringe Mutagenität hin. 1976 berichtete das NCI über eine hohe Inzidenz von hepatozellulären Carcinomen bei $B_6C_3F_1$-Mäusen, nicht aber bei Osborne-Mendel-Ratten nach der Gabe eines technischen TRI-Produktes in maximal verträglichen Dosen.

Der von HENSCHLER und Mitarbeitern 1977 gefundene beträchtliche Gehalt an Epoxiden z.B. Epichlorhydrin und 1,2-Epoxybutan dieser TRI-Präparation ließ den Verdacht aufkommen, daß diese Verunreinigungen möglicherweise als Ursache für die Carcinogenität verantwortlich sein könnten.

Wir unternahmen deshalb eine Langzeitstudie mit 600 ICR:HA-Swiss Mäusen beiderlei Geschlechtes in Gruppen zu 50 Tieren unter SPF-Bedingungen, wobei mittels gastraler Intubation folgende Substanzen 1X pro Tag, 5X pro Woche für 18 Monate verabreicht wurden:

TRI reinst, TRI technisch, TRI mit 0,8% Epichlorhydrin, TRI mit 0,8% Epoxybutan, TRI mit 0,25% Epichlorhydrin (ECH) und 0,25% Epoxybutan (EPXB), jeweils eine Dosis von 2,4g/kg/KG für Männchen bzw. 1,8g/kg/KG für Weibchen, entsprechend der NCI Studie.

Die Ergebnisse zeigten einen deutlichen Abfall der Körpergewichte der exponierten Gruppen gegenüber den Kontrollen, bei den männlichen Tieren stärker als bei den weiblichen Tieren, besonders ausgeprägt jedoch in den mit Epichlorhydrin behandelten Gruppen, was auf dessen Toxizität zurückzuführen sein dürfte.

Bei der klinischen Beobachtung fielen die TRI+ECH-Gruppen durch besonders schlechten Allgemeinzustand auf.

Im Vergleich mit den Kontrollen hatten bei den Weibchen lediglich die Gruppe TRI reinst eine geringe, die Gruppe TRI+ECH eine erheblich verminderte Überlebenswahrscheinlichkeit. Demgegenüber starben die Männchen aller exponierten Gruppen früher als die Kontrolltiere.
Die histologische Auswertung ergab eine Vielzahl von Erkrankungen und Neoplasien. Für Tumoren der Leber, der Lunge, der lymphatischen Organe und des Magens, die in größerer Zahl auftraten, führten wir statistische Untersuchungen durch. Dabei zeigten keine der drei erstgenannten eine auffällige Häufung in einer Gruppe.
Im Bereich des Magens dagegen fanden sich bei den mit TRI und Epichlorhydrin und/oder Epoxybutan behandelten Tieren neben Hyperkeratosen und Papillomen Plattenepithelcarcinome des Vormagens in statistisch relevanten Zahlen, wobei weder in der TRI reinst-Gruppe noch bei den Kontrollen solche Carcinome auftraten.
Das weibliche Geschlecht zeigte mit 9/46 (TRI+ECH, ♀) $p=0,0011$ und 9/47 (TRI+ECH+EPXB, ♀) $p=0,0012$ eine höhere Inzidenz von Carcinomen des Vormagens als auch signifikantere zeitunabhängige X^2-Werte als die Männchen mit 5/38 (TRI+ECH, ♂) $p = 0,0195$.
Dieser cancerogene Effekt wurde auf eine direkt alkylierende Wirkung von Epichlorhydrin und möglicherweise von Epoxybutan zurückgeführt. Die Ergebnisse deuten darauf hin, daß nicht TRI selbst, sondern den zugesetzten Stabilisatoren eine carcinogene Potenz zugeschrieben werden muß.

LITERATURVERZEICHNIS

AHLMARK, A., FORSSMAN, S.: Evaluating trichloroethylene exposures by urine analysis for trichloroacetic acid. Arch. Industr. Hyg. 3, 386 (1951)

AHLMARK, A., GERHARDSON, G., G., HOLM, A.: Trichloroethylene exposure in Swedish engineering workshops. Proc. 14th Int. Congr. Occup. Health Madrid, 448-450 (1963)

ATKINSON, R.S.: Trichloroethylene anesthesia. Anesthesiology, 21, 67-77 (1960)

BAERG, R.D., KIMBERG, D.V.: Centrolobular hepatic necrosis and acute renal failure in "solvent sniffers". Ann. Intern. Med. 73 (5), 713-720 (1970)

BARTONICEK, V.: Metabolism and excretion of trichloroethylene after inhalation by human subjects. Brit. J. Industr. Med. 19, 134 (1962)

BARTSCH, H., MALAVEILLE, C., BARBIN, A., PLANCHE, G.: Mutagenic and alkylating metabolites of haloethylenes, chlorobutadienes and dichlorobutenes produced by rodent or human liver tissues. Arch. Toxicol. 41, 249-277 (1979)

BELL, A.: Death from trichloroethylene in a drycleaning establishment. New Zealand J. Med. 50, 119-126 (1951)

BERENBLUM, J., HARAN, N.: The influence of dose carcinogen, emptiness of stomach, and other factors on tumor induction in the forestomach of the mouse. Cancer Res. 15, 504-509 (1955)

BLACKFORD, J.: Trichloroethylene, in: Chemical Economics Handbook, Inorganic Chemicals P-Z, 697 (1975) Stanford Research Institute, Menlo Park, Cal.

BLEULER, E. Lehrbuch der Psychiatrie, 7. Auflage, Berlin, Springer 1943

BOCK, F.G.: A study of the sensitivity of the mouse forestomach toward certain polycyclic hydrocarcbons. J. Nat. Cancer Inst. 23, 833 - 839 (1959)

BONSE, G., HENSCHLER, D.: Chemical reactivity, biotransformation and toxicity of polychlorinated aliphatic compounds. Crit. Rev. Toxicol. 4, 395-409 (1976)

BUTLER, T.C.: Metabolic transformations of trichloroethylene. J. Pharmacol. exp. Ther. 97, 84 (1949)

COCHRAN, W.G.: Some methods for strengthening the common chi-square tests. Biometrics 10, 417-454 (1954)

COX, D.R. — Regression models and life tables (with discussion). J. Roy. Statist. Soc. B34, 184-220 (1972)

DANIEL, J.W.: — The metabolism of Cl^{36}-labelled trichloroethylene and tetrachloroethylene in the rat. Biochem. Pharmacol. 12 (8), 795-802 (1963)

DEFALQUE, R.J.: — Pharmacology and toxicology of trichloroethylene. A critical review of the world literature. Clin . Pharmacol. Ther. 2 (5) 665-688 (1961)

DERINGER, M.K.: — Occurence of tumors, particulary mammary tumors, in agent-free strain C3HeB mice. J.Nat. Cancer Inst. 22, 995-1002 (1959)

DOWTY, B., CARLISLE, D., LASETER, J.L., STORER, J.: — Halogenated hydrocarbons in New Orleans drinking water and plasma. Science 187, 75-77 (1975)

DUNN, Th.: — Morphology and natural history of spontaneous tumors of the alimentary tract in rodents, in: Carcinoma of the alimentary tract. ed. Burdette, W.J., Salt Lake Utah Univ. of Utah Press, 45-54 (1965)

EATON, G.J., JOHNSON, F.N., CUSTER, R.P., CRANE, A.R.: The Icr: HA(ICR) mouse: A current account of breeding, mutations, diseases and mortality. Laboratory Animals 14, 17-24 (1980)

EL GHAWABI, S., MANSOOR, M., EL GAMEL, M., EL SAHART, A., EL ENANY, F.: Chronic trichloroethylene exposure. J. Egypt. Med. Assoc. 56 (11-12) 715-724 (1973)

FABRE, R., TRUHAUT, R.: Contribution a l'etude de la toxicologie du trichlorethylene. Brit. J. Industr. Med. 9, 39-43 (1952)

FISCHER, E.: Über die Einwirkung von Wasserstoff auf Einfach-Chlorkohlenstoff. Jena Z. Med. Naturwiss. 1, 123 (1864)

FONZI, S., FOCARDI, L., RADDI, R.: Il trichloroetilene come epatotossico. Lavoro Umano 19 (12) Suppl. 94-110 (1967)

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Code of Federal Regulations, Title 21, 121.1041. (1974) in: Waters, E.M., Gerstner, H.B., Huff, J.E.: Trichloroethylene I. An Impact Overview. (1976) Oak Ridge National Laboratory, Tennessee.

GEHRING, P.J.: Hepatotoxic potency of various chlorinated hydrocarbon vapours relative to their narcotic and lethal potencies in mice. Toxicol. Appl. Pharmacol. 13 (3), 287-298 (1968)

GRANDJEAN, E., MÜNCHINGER, R., TURRIAN, V., HAAS, P.A., KNOEPFEL, H.K., ROSEMUND, H.: Investigations into the effects of exposure to trichloroethylene in mechanical engineering. Brit. J. Ind. Med. 12, 131-142 (1955)

GREIM, H., BONSE, G., RADWAN, Z., REICHERT, D., HENSCHLER, D.: Mutagenicity in vitro and potential carcinogenicity of chlorinated ethylenes as a function of metabolic oxirane formation. Biochem. Pharmacol. 24, 2013-2017 (1975)

HENSCHLER, D., BROSER, F., HOPF, H.C.: "Polyneuritis cranialis" durch Vergiftung mit chlorierten Acetylenen beim Umgang mit Vinylidenchlorid-Copolymeren. Arch. Toxicol. 26, 62 (1970)

HENSCHLER, D., EDER, E., NEUDECKER, T., METZLER, M.: Short communication. Carcinogenicity of trichloroethylene: Fact or Artifact? Arch. Toxicol. 37, 233-236 (1977)

HENSCHLER, D., HOOS, W.R., FETZ, H., DALLMEIER, E., METZLER, M.: Reactions of trichloroethylene epoxide in aqueous systems. Biochem. Pharmacol. 28, 543-548 (1979)

HENSCHLER, D., ROMEN, W., ELSÄSSER, H.M., REICHERT, D., EDER, E., RADWAN, Z.:
Carcinogenicity study of trichloroethylene by longterm inhalation in three animal species.
Arch. Toxicol. 43, 237-248 (1980)

HERROLD, K.M.:
Epidermoid carcinomas of esophagus and forestomach induced in syrian hamsters by N-Nitroso-N-Methylurethane.
J. Nat. Cancer Inst. 37, 389-394 (1966)

HESTON, W.E., VLAHAKIS, G., DERINGER, M.K.:
High incidence of spontaneous hepatomas and the increase of this incidence with urethan in C_3H, C_3Hf and C_3He male mice.
J. Nat. Cancer Inst. 24, 425-435 (1960)

HOSCHEK, R.:
Plötzliche Spättodesfälle nach geringfügiger Trichloräthylen-Einwirkung.
Int. Arch. Gewebepath. Gewerbehyg. 19, 319 (1962)

HUNTER, A.R.:
Complications of Trilene anestesia.
Lancet 1, 308 (1944)

JAMES, W.R.L.:
Fatal addiction to trichloroethylene.
Brit. J. Ind. Med. 20, 47-49 (1963)

KAPLAN, E.L., MEIER, P.:
Non parametric estimation from incomplete observations.
J. Am. Statist. Ass. 53, 457-481 (1958)

KISELEVA, A.F., KOROLENKO, A.M.: Histoenzymic changes in liver and kidneys during the experimental effect of anesthetic doses of fluorothan and trylen. Eksp. Khir. Anesteziol. 16 (9), 81 - 84 (1971)

KLAASSEN, C.D., PLAA, G.L.: Relative effects of various chlorinated hydrocarbons on liver and kidney function in mice. Toxicol. Appl. Pharmacol. 9, 139 - 151 (1966)

KLAASSEN, C.D., PLAA, G.L.: Relative effects of various chlorinated hydrocarbons on liver and kidney function in dogs. Toxicol. and Appl. Pharmacol. 10, 119 - 131 (1967)

KLEINFELD, M., TABERSHAW, J.R.: Trichloroethylene toxicity. Report of five fatal cases. Arch. Industr. Hyg. Occup. Med. 10, 134 - 141 (1954)

KLINE, A.S., VAN DUUREN, B.L.: Reactions of epoxy-1,1,2 trichloroethane with nucleophiles. J. Heterocyclic Chem. 14, 455 - 458 (1977)

KOLMARK, G., GILES, N.H.: Comparative studies of monoepoxides as inducers of reverse mutations in Neurospora. Genetics 40, 890-902 (1955)

KYLIN, B.,
REICHARD, H.,
SÜMEGI, I.,
YLLNER, S.:
Hepatotoxicity of inhaled trichloroethylene, tetrachloroethylene and chloroform. Single exposure.
Acta pharmacol. et toxicol. 20, 16-20 (1963)

KYLIN, B.,
SÜMEGI, I.,
YLLNER, S.:
Hepatotoxicity of inhaled trichloroethylene and tetrachloroethylene. Long-term exposure.
Acta pharmacol. et toxicol. 22, 379-385 (1965)

KUCEROVA , M.,
ZHURKOV, V.S.,
POLIKOVA, Z.,
IVANOVA, J.E.:
Mutagenic effect of epichlorohydrin. II. Analysis of chromosomal aberrations in lymphocytes of persons occupationally exposed to epichlorohydrin.
Mutat. Res. 48, 355-360 (1977)

LACHNIT, V.:
Halogenisierte Kohlenwasserstoffe und Leber.
Wien. Klin. Wochenschr. 83, 723 (1971)

LASKIN, S.,
SELLAKUMAR, A.R.,
KUSCHER, H.,
NELSON, N.,
La MENDOLA, S.,
RUSCH, G.M.,
KATZ, G.V.,
DULAK, N.C.,
ALBERT, R.E.:
Inhalation carcinogenicity of epichlorohydrin in noninbred Sprague-Dawley rats.
J. Nat. Cancer Inst. 65 (4), 751-757 (1980)

LEHMANN, K.B.: Experimentelle Studien über den Einfluß technisch und hygienisch wichtiger Gase und Dämpfe auf den Organismus. Arch. Hyg. Bakt. 74, 1-60 (1911)

LEIBMAN, K.C.: Metabolism of trichloroethylene in liver microsomes. I. Characteristics of the reaction. Molec. Pharmacol. 1, 239-246 (1965)

MANTEL, N.: Chi-square tests with one degree of freedom: extensions of the Mantel-Haenzel procedure. J. Am. Statist. Ass. 58, 690 - 700 (1963)

MANTEL, N.: Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. Cancer Chemother. Rep. 50, 163-170 (1966)

McCANN, J., CHOI, E., YAMASAKI, E., AMES, N.: Detection of carcinogens as mutagens in the salmonella microsome test: Assay of 300 Chemicals. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 72 (12), 5135-5139 (1975)

MÜLLER, G., SPASSOVSKI, M., HENSCHLER, D.: Metabolism of trichloroethylene in man. II. Pharmacokinetics of metabolites. Arch. Toxicol. 32, 283-295 (1974)

MÜLLER, G., SPASSOVSKI, M., HENSCHLER, D.: Metabolism of trichloroethylene in man. III. Interaction of trichloroethylene and ethanol. Arch. Toxicol. 33, 173-189 (1975)

Nat. Cancer Inst.: Cacinogenesis bioassay of trichloroethylene. NCI Carcinogenesis Techn. Rep. Ser. No. 2, DHEW Publ. No. (NIH) 76-802, Washington, D.C. (1976)

Nat. Cancer Inst.: Bioassay of allyl chloride for possible carcinogenesis. NCI cacinogenesis Techn. Rep. Ser. No. 73, DHEW Publ. CAS NO. 107-05-1, Washington, D.C. (1978)

NIOSH: Criteria for a recommended standard: Ocupational exposure to trichloroethylene. National Institute for Occupational Safety and Health, DHEW/PHS. HEW Publication No. HSM 73 - 11025. U.S. Govt. Printing Off. Washington D.C. (1973)

NIOSH: National Occupational Hazard Survey. National Institut for Occupational Safety and Health, DHEW/PHS, Washington, D.C. (1976)

NIOSH: Review, Sumarization, and evaluation of literature to support and revision of criteria documents VIII. Vinyl chloride. Contract report by Syracuse Research Corporation. National Institute for Occupational Safety and Health. DHEW/PHS, Washington, D.C. (1977)

OLSON, W.A., HABERMANN, R.T., WEISBURGER, E.K., WARD, J.M., WEISBURGER, J.H.: Brief Communication: Induction of stomach cancer in rats and mice by halogenated aliphatic fumigants. J. Nat. Cancer Inst. 51, 1993-1995 (1973)

PAGE, N.P., ARTHUR, J.L.: Special occupational hazard review of trichloroethylene. National Institute for Occupational Safety and Health, Rockeville, Maryland (1977)

PALLADE, S., DOROBANTU, M., ROTARU, G., GABRIELESCU, E.: Etude experimentale de l'intoxication par l'epichlorhydrine. Arch. Mal. Prof. 28 (6), 505-516 (1967)

PICCIANO, D.: Cytogenetic investigation of occupational exposure to epichlorohydrin. Mutat. Res. 66, 169-173 (1979)

POWELL, J.F.: Trichloroethylene: absorption, elimination and metabolism. Brit. J. Ind. Med. 2, 142-145 (1945)

PREJEAN, J.D., PECKHAM, J.C., CASEY, A.E., GRISWOLD, D.P., WEISBURGER, E.K., WEISBURGER, J.H.: Spontaneous tumors in Sprague-Dawley rats and Swiss mice. Cancer. Res., 33, 2768-2773 (1973)

PRENDERGAST, J.A., JONES, R.A., JENKINS, L.J., SIEGEL, J.: Effects on experimental animals of long-term inhalation of trichloroethylene, carbon tetrachloride, 1,1,1-trichloroethane, dichloromethane and 1,1-dichloroethylene. Toxicol. Appl. Pharmacol. 10 (2) 270-289 (1967)

SABINE, J.R., HORTON, B.J., WICKS, M.B.: Spontaneous tumors in C_3H-A and C_3H-AfB mice: High incidence in the United States and low incidence in Australia. J. Nat. Cancer Inst., 50, 1237-1242 (1973)

SAFFIOTTI, J., MONTESANO, R., SELLACUMAR, A.R., CEFIS, F., KAUFMANN, D.G.: Respiratory tract carcinogenesis in hamsters induced by different numbers of administrations of benzo(a) pyrene and ferric-oxide. Cancer Res. 32, 1073-1081 (1972)

SCHOENTAL, R.: Experimental induction of squamous carcinoma of the lung, oesophagus and stomach. The mode of their induction. Acta Unio Internat. Contra Cancrum 19 (3,4), 680-683 (1963)

SCHUTTMANN, W.: Zur Frage der Leberschädigung durch beruflichen Kontakt mit Trichloräthylen. Dtsch. Z. Verd. Stoffwechselerkr. 30, 43 (1970)

SHAHIN, M.M.,
von BORSTEL, R.C.:
Mutagenic and lethal effects of α-benzene hexachloride, dibutylphthalate and trichloroethylene in Saccharomyces cerevisiae.
Mutat. Res. 48, 173-180 (1977)

SMITH, G.F.:
Trichloroethylene. A review.
Brit. J. Ind. Med. 23 (4), 249-262 (1966)

SOUCEK, B.,
VLACHOVA, D.:
Excretion of trichloroethylene metabolites in human urine.
Brit. J. Ind. Med. 17, 60-64 (1960)

STEWART, H.L.,
LORENZ, E.:
Morbid anatomy, histopathology and histopathogenesis of forestomach carcinoma in mice fed carcinogenic hydrocarbons in oil emulsions.
J. Nat. Cancer. Inst. 10, 147-166 (1949)

TARONE, R.E.:
Test for trend in life-table analysis.
Biometrika, 62, 679-682 (1975)

TOLOT, F.,
VIALLIER, J.,
ROULET, A.,
RIVOIRE, J.,
FIGUERES, J.C.:
Toxicité hépatique du trichloréthylène.
Arch. Mal. Prof. 25, 9-15 (1964)

UEHLEKE, H.,
TABARELLI-POPLAWSKI, S.,
BONSE, G.,
HENSCHLER, D.:
Spectral evidence for 2,2,3-trichloro-oxirane formation during microsomal trichloroethylene oxidation.
Arch. Toxicol. 37, 95-105 (1977a)

UEHLEKE, H.,
POPLAWSKI-TABARELLI, S.:
Irreversible binding of ^{14}C-labelled trichloroethylene to mice liver constituents in vivo and vitro.
Arch. Toxicol. 37, 289-294 (1977b)

VANDUUREN, B.L.,
LANGSETH, L.,
GOLDSCHMIDT, B.M.,
ORRIS, L.:
Carcionogenicity of epoxides, lactones, and peroxy compounds. IV. Structure and carcinogenic activity.
J. Nat. Cancer Inst. 39, 1217-1228 (1967)

VANDUUREN, B.L.,
GOLDSCHMIDT, B.M.,
KATZ, C.,
SEIDMAN, I.,
PAUL, J.S.:
Carcinogenic activity of alkylating agents.
J. Nat. Cancer Inst. 53, 695-700 (1974)

VANDUUREN, B.L.,
BANERJEE, S.:
Covalent interaction of metabolites of carcinogen trichloroethylene in rat hepatic microsomes.
Cancer Res. 36, 2419-2422 (1976)

VOOGD, C.E.:
Mutagenic action of epoxy compounds and several alcohols.
Mutat. Res. 21, 52-53 (1973)

WIRTSCHAFTER, Z.T.,
CRONYN, M.W.:
Relative hepatotoxicity: pentane, trichloroethylene, benzene, carbon tetrachloride.
Arch. Environ Health 9 (2), 180-185 (1964)

Für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Arbeit möchte ich an dieser Stelle Herrn Professor Dr. D. Henschler meinen herzlichen Dank aussprechen.

Herrn Dr. E. Eder, Frau Ch. Fabian, Frl. N. Weber, Herrn K.H. Link und dem übrigen Tierstallpersonal danke ich vielmals für die Mithilfe bei der praktischen Durchführung der Versuche bzw. der histologischen Aufarbeitung der Sektionspräparate.

Besonderen Dank möchte ich auch Herrn Prof. Dr. W. Romen (Pathologisches Institut der Universität Würzburg) für die zu jeder Zeit freundlich geleistete Beratung bei der histologischen Begutachtung aussprechen, sowie Frau Dr. I. Haubitz (Rechenzentrum der Universität Würzburg) für ihre engagierte Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Arbeit.

LEBENSLAUF

Am 18.09.1947 wurde ich als Sohn der graduierten Sozialarbeiterin Erica Elsässer und des Diplom-Kaufmanns L. Koitschew in Füssen im Allgäu geboren.
Nach 5 Jahren Volksschule in Cham/Opf. und Regensburg trat ich in das Humanistische Albertus-Magnus-Gymnasium in Regensburg ein, wo ich im Juli 1968 die Hochschulreife erlangte.
Im Sommersemester 1969 nahm ich das Studium der Humanmedizin in Würzburg auf, das ich 1976 mit dem Staatsexamen abschloß.
Meine Medizinalassistentenzeit leistete ich in den Kreiskrankenhäusern Kitzingen und Hammelburg ab.
Seit meiner Approbation im November 1977 arbeite ich als wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für Toxikologie und Pharmakologie (Vorstand Prof. D. Henschler) der Universität Würzburg.

Klenno Elsässer

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80